

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-212378

⑬ Int.Cl.<sup>4</sup>  
C 07 D 277/18  
A 61 K 31/425

識別記号

ABE  
ABF

庁内整理番号

7330-4C

⑭ 公開 昭和62年(1987)9月18日

※審査請求 未請求 発明の数 6 (全38頁)

⑮ 発明の名称 ジアリールスルフィド誘導体

⑯ 特 願 昭62-50402

⑰ 出 願 昭62(1987)3月6日

優先権主張 ⑱ 1986年3月8日 ⑲ 西ドイツ(DE) ⑳ P3607669.4

㉑ 発 明 者 ジークフリート・ラダ ヲイツ連邦共和国デー5000ケルン80・ヤコプーベーマーシ  
ツツ ュトラーセ 21  
㉒ 発 明 者 ハンス・ブリュンベ ヲイツ連邦共和国デー5600ブツペルタール1・キルシュバ  
ウムシュトラーセ 9  
㉓ 発 明 者 ロマニス・フルフトマ ヲイツ連邦共和国デー5000ケルン1・コンラートーアデナ  
ウアーウーフアー 79-81  
㉔ 出 願 人 バイエル・アクチエン ヲイツ連邦共和国レーフェルクーゼン(番地なし)  
ゲゼルシャフト  
㉕ 代 理 人 弁理士 小田島 平吉  
最終頁に続く

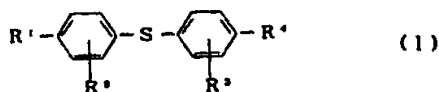
明 細 書

1 発明の名称

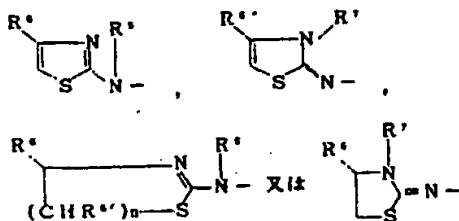
ジアリールスルフィド誘導体

2 特許請求の範囲

1. 式



[式中、R<sup>1</sup>は式



のチアゾルアミノ基を被わし、但し

R<sup>3</sup>は水素、アルキル、アラルキル又はアシルを被わし、

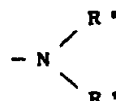
R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は同一でも異なってもよく且

つ水素、アルキル、アラルキル又はアリールを被わし、

R<sup>1</sup>はアルキル、シクロアルキル、アラルキル、アシル又はアリールを被わし、

nは数1又は2を被わし、

R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一でも異なってもよく且つ水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲンアルキル、ハロゲンアルコキシ、ハロゲンアルキルチオ、アリール、アラルキル、アリールオキシ、アラルコキシ、アラルキルチオ、アシル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、ニトロ、シアノ又はハロゲンを被わし、或いは式

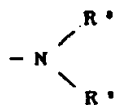


の基を被わし、なお

R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は同一でも異なってもよく

且つ水素、アルキル、アリール、アラルキル、アシル、トリフルオルアセチル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、トリフルオルメチルフェニルスルホニル又はトリルスルホニルを置き、そして

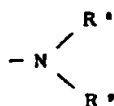
R'はR'の上述の意味の1つを置き、成いは水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲンアルキル、ハロゲンアルコキシ、ハロゲンアルキルチオ、アリール、アラルキル、アリーロキシ、アラルコキシ、アラルキルチオ、アシル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、ニトロ、シアノ又はハロゲンを置き、成いは式



を置き、なお

R'及びR'は上述の意味を有する]

水素、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、ハロゲン低級アルキル、ハロゲン低級アルコキシ、トリフルオルメチルチオ、フェニル、ベンジル、フェノキシ、ベンジロキシ、低級アルキルカルボニル、ベンゾイル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルボキシ低級アルキル、低級アルコキシカルボニル低級アルキル、ニトロ、シアノ、弗素、塩素又は臭素を置き、成いは式

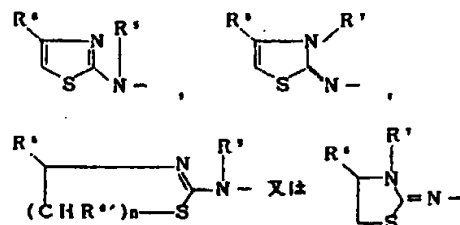


の基を置き、但し

R'及びR'は同一であっても異なってもよく且つ水素、低級アルキル、フェニル、ベンジル、低級アルキルカルボニル、ベンゾイル、トリフルオルアセチル、低級アルキルスルホニル、フェニルスルホニル、トリフルオルメチルフェニルスルホニル、又はトリ

のジアリールスルフィド及びその塩。

2. R'が式



のチアゾルアミノ基を置き、但し

R'が水素、低級アルキル、ベンジル、ベンゾイル又はアセチルを置き、

R'及びR'が同一でも異なってもよく且つ水素、低級アルキル又はフェニルを置き、

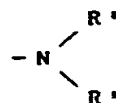
R'が低級アルキル、シクロヘキシル、ベンジル、アセチル、ベンゾイル又はフェニルを置き、そして

nが数1又は2を置き、

R'及びR'は同一でも異なってもよく且つ

ルスルホニルを置き、そして

R'がR'の上述した意味の1つを有し成いは水素、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、ハロゲン低級アルキル、ハロゲン低級アルコキシ、トリフルオルメチルチオ、フェニル、ベンジル、フェノキシ、ベンジロキシ、低級アルキルカルボニル、ベンゾイル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルボキシ低級アルキル、低級アルコキシカルボニル低級アルキル、ニトロ、シアノ、弗素、塩素又は臭素を置き、成いは式

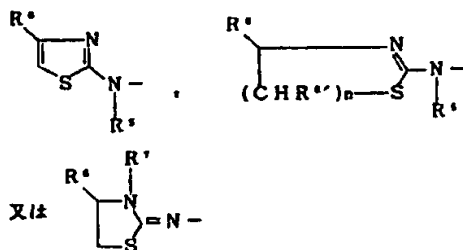


の基を置き、なお

R'及びR'が上述の意味を有する。

特許請求の範囲第1項記載のジアリールスルフィド誘導体及びその塩。

3. R'が式



のチアゾルアミノ基を被わし、但し

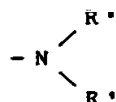
$R^a$ が水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ベンジル又はアセチルを被わし、

$R^b$ 及び $R^c$ が同一でも異なってもよく且つ水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル又はフェニルを被わし、

$R^d$ がメチル、エチル又はアセチルを被わし、

$R^e$ 及び $R^f$ が同一でも異なってもよく且つ水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、アリル、メトキシ、メチルチオ、

ニトロ、シアノ、ホスホ、塩素、臭素又は式

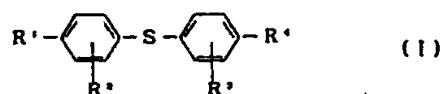


の基を被わし、なお

$R^a$ 及び $R^b$ は同一でも異なってもよく且つ水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、フェニル、ベンジル、アセチル、トリフルオルアセチル、メチルスルホニル、フェニルスルホニル又はトリフルオルメチルフェニルスルホニル、トルイルスルホニルを被わす、

特許請求の範囲第1～2項の何れかに記載のジアリールスルフィド誘導体及びその塩。

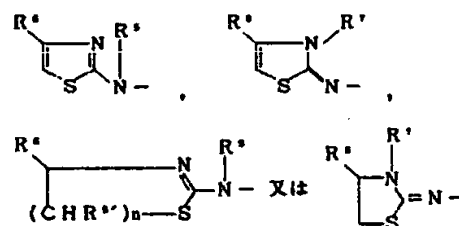
#### 4. 治療処置のための式



〔式中、 $R^1$ は式

トリフルオルメチル、トリフルオルメトキシ、ジフルオルメチル、トリフルオルメチルチオ、アセチル、カルボキシル、カルボキシメチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、メトキシカルボニルメチル、1-メトキシカルボニルエチル、2-エトキシカルボニルエチル、シアノ、ホスホ、塩素又は臭素を被わし、

$R^d$ が $R^e$ の上述した意味の1つを有し、或いは水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、メトキシ、メチルチオ、トリフルオルメチル、トリフルオルメトキシ、トリフルオルメチルチオ、アセチル、カルボキシル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、カルボキシメチル、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、1-メトキシカルボニルエチル、2-メトキシカルボニルエチル、1-エトキシカルボニルエチル、2-エトキシカルボニルエチル、



のチアゾルアミノ基を被わし、但し

$R^a$ は水素、アルキル、アラキル又はアシルを被わし、

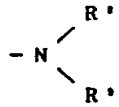
$R^b$ 及び $R^c$ は同一でも異なってもよく且つ水素、アルキル、アラキル又はアリールを被わし、

$R^d$ はアルキル、シクロアルキル、アラキル、アシル又はアリールを被わし、

$n$ は数1又は2を被わし、

$R^e$ 及び $R^f$ は同一でも異なってもよく且つ水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲンアルキル、ハロゲンアルコキシ、ハロゲン

ノアルキルチオ、アリール、アラルキル、アリーロキシ、アラルコキシ、アラルキルチオ、アシル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、ニトロ、シアノ又はハロゲンを表わし、或いは式

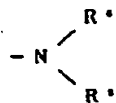


の基を表わし、なお

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は同一でも異なってもよく且つ水素、アルキル、アリール、アラルキル、アシル、トリフルオルアセチル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、トリフルオルメチルフェニルスルホニル又はトリルスルホニルを表わし、そしてR<sup>1</sup>はR<sup>2</sup>の上述の意味の1つを表わし、或いは水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲノアルキル、ハロゲノアルコキシ、ハ

R<sup>1</sup>は水素、アルキル又はアリールを表わし、

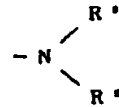
R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は同一でも異なってもよく且つ水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲノアルキル、ハロゲノアルコキシ、ハロゲノアルキルチオ、アリール、アラルキル、アリーロキシ、アラルコキシ、アラルキルチオ、アシル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、ニトロ、シアノ又はハロゲンを表わし、或いは式



の基を表わし、なお

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は同一でも異なってもよく且つ水素、アルキル、アリール、アラルキル、アシル、トリフルオルアセチル、アルキルスルホニル、フェニルスルホニル、ト

ロゲノアルキルチオ、アリール、アラルキル、アリーロキシ、アラルコキシ、アラルキルチオ、アシル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、ニトロ、シアノ又はハロゲンを表わし、或いは式

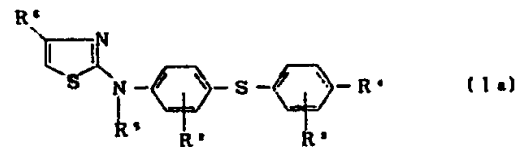


を表わし、なお

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は上述の意味を有する]

のジアリールスルフィド及びその塩。

5. 式

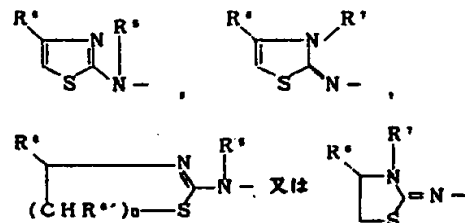


[式中、R<sup>1</sup>は水素、アルキル、アラルキル又はアシルを表わし、

リフルオルメチルフェニルスルホニル又は

トリルスルホニルを表わし、そして

R<sup>2</sup>は式



の基を表わし、但し

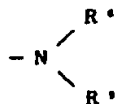
R<sup>1</sup>は水素、アルキル、アラルキル又はアシルを表わし、

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は同一でも異なってもよく且つ水素、アルキル、アラルキル又はアリールを表わし、

R<sup>3</sup>はアルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリール又はアシルであり、そしてnは数1又は2を表わし、或いは

R<sup>3</sup>は水素、アルキル、アルケニル、シク

ロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲンアルキル、ハロゲンアルコキシ、ハロゲンアルキルチオ、アリール、アラルキル、アリーロキシ、アラルコキシ、アラルキルチオ、アシル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、カルボキシアリル、アルコキシカルボニルアルキル、ニトロ、シアノ又はハロゲンを表わし、或いは式



を表わし、なお

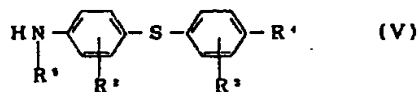
$\text{R}^4$ 及び $\text{R}^5$ は上述の意味を有する]

のジアリールスルフィド誘導体を製造する際に、一般式(II)

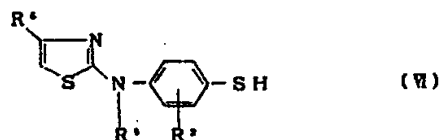


[式中、 $\text{R}^6$ は上述の意味を有し、そして  
 $\text{X}$ は塩素、臭素又はヨウ素、好ましくは塩

のチアゾールを、水及び/又は不活性な有機溶媒中、適当ならば触媒の存在下に一般式(V)



[式中、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^3$ は上述の意味を有する]のアミンと反応させ、そして適当ならば得られた塩を塩基で遊離の化合物に転化するか、或いは一般式

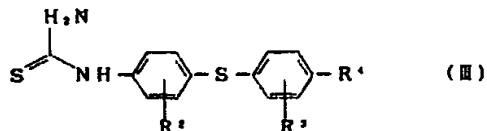


[式中、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 及び $\text{R}^6$ は上述の意味を有する]

のチオフェノールを、適当ならば水及び/又は不活性な有機溶媒中、塩基の存在下及び適当ならば触媒の存在下に一般式(VII)

素又は臭素を表わす]

のハロゲン化合物を、適当ならば水及び/又は不活性な有機溶媒中、適当ならば塩基の存在下に一般式(III)



[式中、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^3$ は上述の意味を有する]

のチオ尿素と反応させ、そして適当ならば得られた塩を塩基で遊離の化合物に転化し、そして適当ならばこれらの生成物をアルキル化、アラルキル化又はアシル化するか、或いは一般式(IV)



[式中、 $\text{X}$ は塩素、臭素又はヨウ素、特に塩素又は臭素を表わし、そして  
 $\text{R}^4$ は上述の意味を有する]

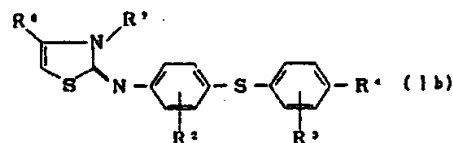


[式中、 $\text{R}^2$ 及び $\text{R}^1$ は上述の意味を有し、そして

$\text{Y}$ は塩素、臭素又はヨウ素を表わす]

のハロゲンアリールと反応させる、一般式(Ia)のジアリールスルフィド誘導体の製造法。

6. 式

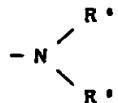


[式中、 $\text{R}^4$ は水素、アルキル、アラルキル又はアリールを表わし、

$\text{R}^5$ はアルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリール又はアシルを表わし、

$\text{R}^6$ 及び $\text{R}^7$ は同一でも異なってもよく且つ水素、アルキル、アルケニル、シクロアル

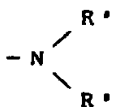
キル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲ  
ノアルキル、ハロゲノアルコキシ、ハロゲ  
ノアルキルチオ、アリール、アラルキル、  
アリーロキシ、アラルコキシ、アラルキル  
チオ、アシル、カルボキシル、アルコキシ  
カルボニル、カルボキシアルキル、アルコ  
キシカルボニルアルキル、ニトロ、シアノ  
又はハロゲンを表わし、或いは式



の基を表わし、なお

R<sup>°</sup>及びR<sup>°</sup>は同一でも異なってもよく  
且つ水素、アルキル、アリール、アラルキ  
ル、アシル、トリフルオルアセチル、アル  
キルスルホニル、アエニルスルホニル、ト  
リフルオルメチルアエニルスルホニル又は  
トリルスルホニルを表わし、そして  
R<sup>°</sup>は式

ルキルチオ、アシル、カルボキシル、アル  
コキシカルボニル、カルボキシアルキル、  
アルコキシカルボニルアルキル、ニトロ、  
シアノ又はハロゲンを表わし、或いは式



を表わし、なお

R<sup>°</sup>及びR<sup>°</sup>は上述の意味を有する]

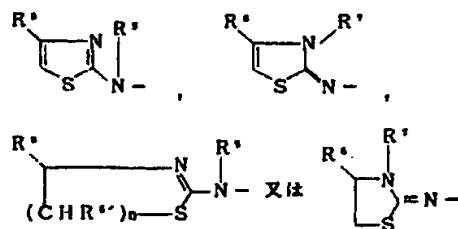
のジアリールスルフィド誘導体を製造する際に、  
一般式(II)



[式中、R<sup>°</sup>は上述の意味を有し、そして

Xは塩素、臭素又はヨウ素を表わす]

のハロゲン化合物を、適当ならば水及び／又は不  
活性な有機溶媒中、適当ならば塩基の存在下に—  
般式(IX)



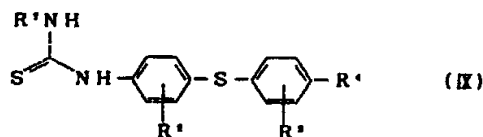
の基を表わし、但し

R<sup>°</sup>は水素、アルキル、アラルキル又はア  
シルを表わし、

R<sup>°</sup>及びR<sup>°</sup>は同一でも異なってもよく且  
つ水素、アルキル又はアシルを表わし、

R<sup>°</sup>はアルキル、シクロアルキル、アラル  
キル、アリール又はアシルであり、そして  
nは数1又は2を表わし、或いは

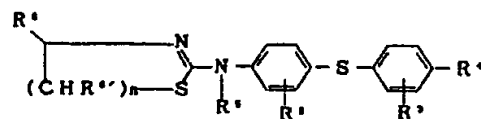
R<sup>°</sup>は水素、アルキル、アルケニル、シク  
ロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、  
ハロゲノアルキル、ハロゲノアルコキシ、  
ハロゲノアルキルチオ、アリール、アラル  
キル、アリーロキシ、アラルコキシ、アラ



[式中、R<sup>°</sup>—R<sup>°</sup>及びR<sup>°</sup>は上述の意味を有  
する]

のチオ尿素と反応させ、そして適当ならば得られ  
た塩を塩基で遊離の化合物に転化する、一般式(1  
b)のジアリールスルフィドの製造法。

7. 式

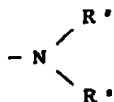


[式中、R<sup>°</sup>は水素、アルキル又はアシルを  
表わし、

R<sup>°</sup>及びR<sup>°</sup>は同一でも異なってもよく且  
つ水素、アルキル、アラルキル又はアリー  
ルを表わし、

$n$ は数1又は2を表わし、

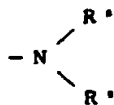
$R^1$ 及び $R^2$ は同一でも異なってもよく且つ水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲンアルキル、ハロゲンアルコキシ、ハロゲンアルキルチオ、アリール、アラルキル、アリーロキシ、アラルコキシ、アラルキルチオ、アシル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、ニトロ、シアノ又はハロゲンを表わし、或いは式



の基を表わし、なお

$R^1$ 及び $R^2$ は同一でも異なってもよく且つ水素、アルキル、アリール、アラルキル、アシル、トリフルオルアセチル、アルキルスルホニル、フェニルスルホニル、トリフルオルメチルフェニルスルホニル又は

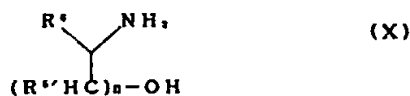
ハロゲンアルキル、ハロゲンアルコキシ、ハロゲンアルキルチオ、アリール、アラルキル、アリーロキシ、アラルコキシ、アラルキルチオ、アシル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、ニトロ、シアノ又はハロゲンを表わし、或いは式



を表わし、なお

$R^1$ 及び $R^2$ は上述の意味を有する]

のジアリールスルフィド誘導体を製造する際に、一般式(X)

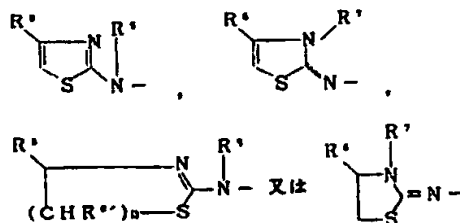


[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $n$ は上述の意味を有する]

のアミノエタノールを、不活性な有機溶媒中にお

トリルスルホニルを表わし、そして

$R^3$ は式



の基を表わし、但し

$R^3$ は水素、アルキル、アラルキル又はアシルを表わし、

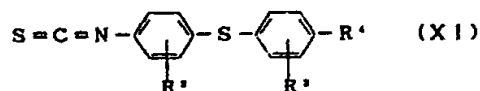
$R^3$ 及び $R^3'$ は同一でも異なってもよく且つ水素、アルキル、アラルキル又はアリールを表わし、

$R^3$ はアルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリール又はアシルであり、そして

$n$ は数1又は2を表わし、或いは

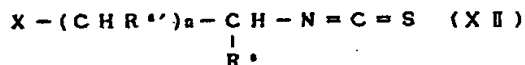
$R^3$ は水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、

いて一般式(XI)



[式中、 $R^3 \sim R^4$ は上述の意味を有する]

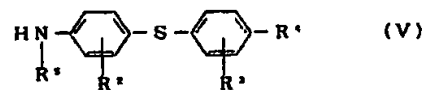
のイソチオシアネートと反応させ、そして適当ならば生成物をアリール化、アルキル化又はアシル化するか、或いは一般式(XII)



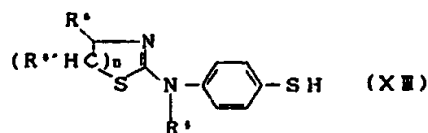
[式中、 $R^3$ 、 $R^3'$ 及び $n$ は上述の意味を有し、そして

$X$ は塩基、臭素又はヨウ素を表わす]

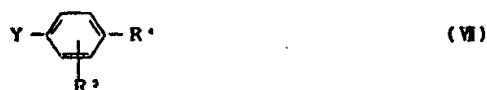
のハロゲンイソチオシアネートを、適当ならば不活性な有機溶媒中塩基の存在下に一般式(V)



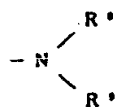
のアミンと反応をせるか、或いは一般式(XII)



のチオフェノールを、適量ならば水及び／又は不活性な有機溶媒中、塩基の存在下及び適量ならば触媒の存在下に一般式(Ⅳ)



Yは塩素、臭素又は「OW素を扱わす」  
 のハログノアリアルと反応させる、該ジアリアル  
 スルフィド誘導体の製造法。

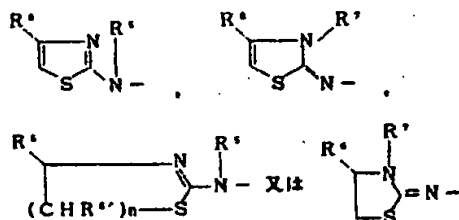


の基を殺わし、なお

$R^1$ 及び $R^2$ は同一でも異なつてもよく

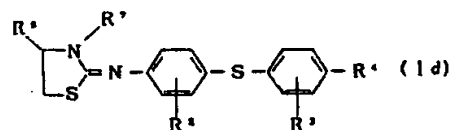
且つ水素、アルキル、アリール、アラルキ  
ル、アシル、トリフルオルアセチル、アル  
キルスルホニル、フエニルスルホニル、ト  
リフルオルメチルフエニルスルホニル又は  
トリルスルホニルを殺わし、そして

R・体式



の基を表わし、但し

8. 式



〔式中、 $R^1$ は水素、アルキル又はアリールを表わし、

R'はアルキル、シクロアルキル、アリー  
ル又はアシルを被わし、

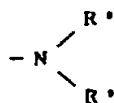
R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は同一でも異なってもよく且つ  
水素、アルキル、アルケニル、シクロアル  
キル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲ  
ノアルキル、ハロゲノアルコキシ、ハロゲ  
ノアルキルチオ、アリール、アラルキル、  
アリールオキシ、アラルコキシ、アラルキル  
チオ、アシル、カルボキシル、アルコキシ  
カルボニル、カルボキシアルキル、アルコ  
キシカルボニルアルキル、ニトロ、シアノ  
又はハロゲンを要わし、或いは式

シルを溶かし、

$R'$  及び  $R''$  は同一でも異なってもよく、且つ水素、アルキル、アラルキル又はアリアルを授けし、

R'はアルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリール又はアシルであり、そしてnは数1又は2を表わし、或いは

R' は水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハログ/アルキル、ハログ/アルコキシ、ハログ/アルキルチオ、アリール、アラルキル、アリーロキシ、アラルコキシ、アラキルチオ、アシル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、ニトロ、シアノ又はハロゲンを被わし、或いは式



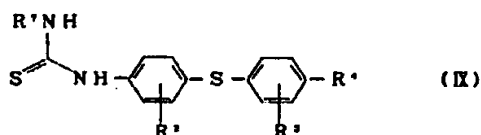
を殺わし、なお



R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は上述の意味を有する]  
のジアリールスルフィド誘導体を製造する際に、  
一般式(XN)

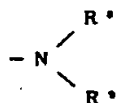


[式中、R<sup>1</sup>は上述の意味を有し、そして  
Xは塩素、臭素又はヨウ素を意味する]  
のジハロゲン化合物を、適当ならば水及び/又は  
不活性な有機溶媒中、適当ならば塩基の存在下に  
一般式(I X)



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は上述の意味を有  
する]  
の置換チオ尿素と反応させ、そして適当ならば得  
られた塩を塩基で遊離の化合物に転化する、式

キル、アシル又はアリールを表わし、  
nは数1又は2を表わし、  
R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は同一でも異なってもよく且つ  
水素、アルキル、アルケニル、シクロアル  
キル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲ  
ノアルキル、ハロゲンアルコキシ、ハロゲ  
ノアルキルチオ、アリール、アラルキル、  
アリールオキシ、アラルコキシ、アラルキ  
ルチオ、アシル、カルボキシル、アルコキシ  
カルボニル、カルボキシアルキル、アルコ  
キシカルボニルアルキル、ニトロ、シアノ  
又はハロゲンを表わし、或いは式

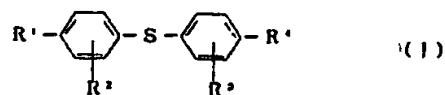


の基を表わし、なお

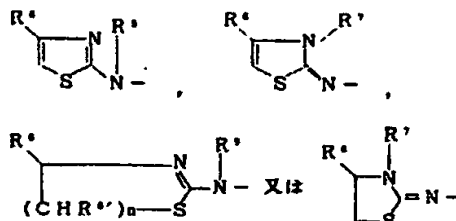
R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は同一でも異なってもよく  
且つ水素、アルキル、アリール、アラルキ  
ル、アシル、トリフルオロアセチル、アル  
キルスルホニル、アリールスルホニル、ト

(Id)のジアリールスルフィド誘導体の製造法。

9. 式



[式中、R<sup>1</sup>は式



のチアゾルアミノ基を意味し、但し

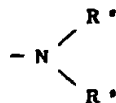
R<sup>1</sup>は水素、アルキル、アラルキル又はア  
シルを表わし、

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は同一でも異なってもよく且  
つ水素、アルキル、アラルキル又はアリール  
を表わし、

R<sup>1</sup>はアルキル、シクロアルキル、アラル

リフルオルメチルフェニルスルホニル又は  
トリルスルホニルを表わし、そして

R<sup>1</sup>はR<sup>2</sup>の上述の意味の1つを表わし、或  
いは水素、アルキル、アルケニル、シクロ  
アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハ  
ロゲンアルキル、ハロゲンアルコキシ、ハ  
ロゲンアルキルチオ、アリール、アラルキ  
ル、アリールオキシ、アラルコキシ、アラル  
キルチオ、アシル、カルボキシル、アルコ  
キシカルボニル、カルボキシアルキル、ア  
ルコキシカルボニルアルキル、ニトロ、シ  
アノ又はハロゲンを表わし、或いは式



を表わし、なお

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は上述の意味を有する]

のジアリールスルフィド及びその塩を含有する薬  
剤。

10. ジアリールスルフィド誘導体を0.5~

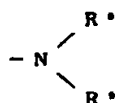


R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は同一でも異なってもよく且つ水素、アルキル、アラルキル又はアリアルを被わし、

R<sup>1</sup>はアルキル、シクロアルキル、アラルキル、アシル又はアリアルを被わし、

nは数1又は2を被わし、

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は同一でも異なってもよく且つ水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハログノアルキル、ハログノアルコキシ、ハログノアルキルチオ、アリアル、アラルキル、アリーロキシ、アラルコキシ、アラルキルチオ、アシル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、ニトロ、シアノ又はハロゲン被わし、或いは式



の基を被わし、なお

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は上述の意味を有する]

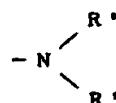
のジアリアルスルフィド及びその塩が発見された。

ここにアルキルは一般に炭素数1～12の直鎖又は分岐鎖炭化水素基を被わす。炭素数1～約8の低級アルキルは好適である。言及しうる例はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、イソヘプチル、オクチル及びイソオクチルである。

アルケニルは一般に炭素数2～12と1つ又はそれ以上の、好ましくは1又は2つの二重結合を有する直鎖又は分岐鎖炭化水素基である。炭素数2～約6及び1つの二重結合を有する低級アルケニル基は好適である。炭素数2～4及び1つの二重結合を有するアルケニル基は特に好適である。言及しうる例は、ビニル、アリル、プロベニル、イソプロベニル、ブタニル、イソブタニル、ペンタニル、イソペンタニル、ヘキセニル、イソヘキセニル、ヘプタニル、イソヘプタニル、オクタニル及びイソオクタニルである。

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は同一でも異なってもよく且つ水素、アルキル、アリアル、アラルキル、アシル、トリフルオルアセチル、アルキルスルホニル、アリアルスルホニル、トリフルオルメチルフエニルスルホニル又はトリルスルホニルを被わし、そして

R<sup>1</sup>はR<sup>2</sup>の上述の意味の1つを被わし、或いは水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハログノアルキル、ハログノアルコキシ、ハログノアルキルチオ、アリアル、アラルキル、アリーロキシ、アラルコキシ、アラルキルチオ、アシル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、ニトロ、シアノ又はハロゲン被わし、或いは式



を被わし、なお

シクロアルキルは一般に炭素数5～8の環式炭化水素基を被わす。シクロペンチル及びシクロヘキシル基は好適である。シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルは例として言及しうる。

アルコキシは一般に炭素数1～12を有し且つ酸素原子を通して結合する直鎖又は分岐鎖炭化水素基を被わす。炭素数1～約6の低級アルコキシは好適である。炭素数1～4のアルコキシ基は特に好適である。言及しうる例はメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ペントキシ、イソペントキシ、ヘキソキシ、イソヘキソキシ、ヘプトキシ、イソヘプトキシ、オクトキシ又はイソオクトキシ基である。

アルキルチオは一般に炭素数1～12を有し且つ硫黄原子を通して結合する直鎖又は分岐鎖炭化水素基を被わす。炭素数1～約6の低級アルキルチオは好適である。炭素数1～4のアルキルチオ基は特に好適である。言及しうる例はメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、

ブチルチオ、イソブチルチオ、ペンチルチオ、イソペンチルチオ、ヘキシルチオ、イソヘキシルチオ、ヘプチルチオ、イソヘプチルチオ、オクチルチオ及びイソオクチルチオである。

ハログノアルキルは一般に炭素数1～約6及び1つ又はそれ以上のハロゲン原子、好ましくは1つ又はそれ以上の弗素、塩素及び／又は臭素原子を有する直鎖又は分岐鎖低級アルキルを表わす。炭素数1～4及び1つ又はそれ以上の弗素及び／又は塩素原子を有するアルキルは好適である。炭素数1又は2及び5つまでの弗素原子或いは3つまでの塩素原子を有するアルキルは特に好適である。言及しうる例は、フルオルメチル、クロルメチル、ブロムメチル、フルオルエチル、クロルエチル、ブロムエチル、フルオルプロピル、クロルプロピル、ブロムプロピル、フルオルブチル、クロルブチル、ブロムブチル、フルオルイソプロピル、クロルイソプロピル、ブロムイソプロピル、ジフルオルメチル、トリフルオルメチル、ジクロルメチル、トリクロルメチル、ジフルオルエチル、

キシ、フルオルイソプロボキシ、クロルイソプロボキシ、ブロムイソプロボキシ、ジフルオルメトキシ、トリフルオルメトキシ、ジクロルメトキシ、トリクロルメトキシ、ジフルオルエトキシ、トリフルオルエトキシ、テトラフルオルエトキシ、ペンタフルオルエトキシ、トリクロルエトキシ及びトリフルオルプロボキシである。トリフルオルメトキシ、ジフルオルメトキシ、フルオルメトキシ、クロルメトキシ及びトリフルオルエトキシは特に好適である。

ハログノアルキルチオは、一般に炭素数1～約6と1つ又はそれ以上のハロゲン原子、好ましくは1つ又はそれ以上の弗素、塩素及び／又は臭素原子を有し且つ硫黄原子を通して結合する直鎖又は分岐鎖低級アルキルを表わす。炭素数1～4及び1つ又はそれ以上の弗素及び／又は塩素原子を有するハログノアルキルチオは好適である。炭素数1又は2及び5つまでの弗素原子或いは3つまでの塩素原子を有するハログノアルキルチオは特に好適である。言及しうる例は、フルオルメチル

ジクロルエチル、トリフルオルエチル、テトラフルオルエチル、ペンタフルオルエチル、トリクロルエチル及びトリフルオルプロピルである。トリフルオルメチル、ジフルオルメチル、フルオルメチル、クロルメチル及びトリフルオルエチルは特に好適である。

ハログノアルコキシは一般に炭素数1～約6と1つ又はそれ以上のハロゲン原子、好ましくは1つ又はそれ以上の弗素、塩素及び／又は臭素原子を有し且つ酸素原子を通して結合する直鎖又は分岐鎖低級アルキルを表わす。炭素数1～4及び1つ又はそれ以上の弗素及び／又は塩素原子を有するハログノアルコキシは好適である。炭素数1又は2及び5つまでの弗素原子或いは3つまでの塩素原子を有するハログノアルコキシは特に好適である。言及しうる例は、フルオルメトキシ、クロルメトキシ、ブロムメトキシ、フルオルエトキシ、クロルエトキシ、ブロムエトキシ、フルオルプロボキシ、クロルプロボキシ、ブロムプロボキシ、フルオルブトキシ、クロルブトキシ、ブロムブト

チオ、クロルメチルチオ、ブロムメチルチオ、フルオルエチルチオ、クロルエチルチオ、ブロムエチルチオ、フルオルプロピルチオ、クロルプロピルチオ、ブロムプロピルチオ、フルオルブチルチオ、ブロムブチルチオ、クロルブチルチオ、フルオルイソプロピルチオ、クロルイソプロピルチオ、ブロムイソプロピルチオ、ジフルオルメチルチオ、トリフルオルメチルチオ、ジクロルメチルチオ、トリクロルメチルチオ、ジフルオルエチルチオ、トリフルオルエチルチオ、テトラフルオルエチルチオ、ペンタフルオルエチルチオ、トリクロルエチルチオ及びトリフルオルプロピルチオである。トリフルオルメチルチオ、ジフルオルメチルチオ、フルオルメチルチオ、クロルメチルチオ及びトリクロルエチルチオは特に好適である。

アリールは一般に炭素数6～約12の芳香族基を表わす。好適なアリール基はフェニル、ナフチル及びビフェニルである。

アラキルは一般に炭素数7～14を有し且つアルキレン鎖を通して結合するアリール基を表わ

す。脂肪族部分の炭素数が1～6及び芳香族部分の炭素数が6～12のアラルキル基は好適である。次のアラルキル基は例として言及しうる：ベンジル、ナフチルメチル、フェニル及びフェニルプロピル。

アリールキシは一般に炭素数6～約12を有し且つ酸素原子を通して結合する芳香族基を表わす。好適なアリールキシ基はフェノキシ又はナフチロキシ基である。

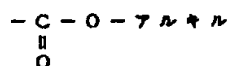
アラルコキシは一般に炭素数7～14を有し且つアルキル鎖が酸素原子を通して結合するアラルキル基を表わす。脂肪族部分の炭素数が1～6及び芳香族部分の炭素数が6～12のアラルコキシ基は好適である。次のアラルコキシ基は例として言及しうる：ベンジロキシ、ナフチルメトキシ、フェニトキシ及びフェニルプロボキシ。

アラルキルチオは一般に炭素数7～14を有し且つアルキル鎖が硫黄原子を通して結合するアラルキル基を表わす。脂肪族部分の炭素数が1～6及び芳香族部分の炭素数が6～12のアラルキル

チオ基は好適である。次のアラルキルチオ基は例として言及しうる：ベンジルトチオ、ナフチルメチルトチオ、フェニルトチオ及びフェニルプロピルトチオ。

アシルは一般に炭素数1～約6を有し且つカルボニル基を通して結合するフェニル或いは炭素数1～約6の直鎖又は分岐鎖低級アルキルを表わす。フェニル及び炭素数4までのアルキル基は好適である。言及しうる例はベンゾイル、アセチル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、ブチルカルボニル及びイソブチルカルボニルである。

アルコキシカルボニルは例えば式



で表わされる。この場合アルキルは炭素数1～8の直鎖又は分岐鎖炭化水素基を表わす。アルキル部分の炭素数が1～約6の低級アルコキシカルボニルは好適である。アルキル部分の炭素数が1～4のアルコキシカルボニルは特に好適である。次

のアルコキシカルボニル基は例として言及しうる：メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロボキシカルボニル、イソプロボキシカルボニル、ブトキシカルボニル及びイソブトキシカルボニル。カルボキシアルキルは一般に炭素数1～12を有し且つカルボキシル基が置換した直鎖又は分岐鎖炭化水素基を表わす。カルボキシ—炭素数1～約6の低級アルキルは好適である。言及しうる例はカルボキシメチル、1—カルボキシエチル、1—カルボキシプロピル、1—カルボキシブチル、1—カルボキシペンチル、1—カルボキシヘキシル、2—カルボキシエチル、2—カルボキシプロピル、3—カルボキシブチル、4—カルボキシブチル、2—カルボキシ—1—プロピル、1—カルボキシ—1—プロピルである。

アルコキシカルボキシアルキルは一般に炭素数1～12を有し且つアルコキシカルボニルの置換した直鎖又は分岐鎖炭化水素基である。但しこのアルコキシカルボニルは上述の意味を有する。それぞれの場合に各アルキル部分の炭素数が1～約

6の低級アルコキシカルボニル—低級アルキルは好適である。言及しうる例はメトキシカルボニル、エトキシカルボニルメチル、プロボキシカルボニルメチル、ブトキシカルボニルメチル、イソブトキシカルボニルメチル、1—メトキシカルボニル—エチル、1—エトキシカルボニル—エチル、1—プロボキシカルボニル—エチル、1—ブトキシカルボニル—エチル、1—イソプロボキシカルボニル—エチル、1—イソブトキシカルボニル—エチル、2—メトキシカルボニル—エチル、2—エトキシカルボニルエチル、2—プロボキシカルボニル—エチル、2—ブトキシカルボニル—エチル、2—イソプロボキシカルボニル—エチル、2—イソブトキシカルボニル—エチル、2—メトキシカルボニル—2—プロピル、2—エトキシカルボニル—2—プロピル、2—プロボキシカルボニル—2—プロピル、2—ブトキシカルボニル—2—プロピル、2—イソプロボキシカルボニル—2—プロピル、2—イソブトキシカルボニル—2—プロピル、1—メト

キシカルボニル-2-プロピル、1-エトキシカルボニル-2-プロピル、1-プロボキシカルボニル-2-プロピル、1-ブトキシカルボニル-2-プロピル、1-イソプロボキシカルボニル-2-プロピル、1-イソブトキシカルボニル-2-プロピル、3-メトキシカルボニル-プロピル、3-エトキシカルボニル-プロピル、3-プロボキシカルボニル-プロピル、3-イソプロボキシカルボニル-プロピル、3-ブトキシカルボニル-プロピル及び3-イソプロボキシカルボニル-プロピルである。

ハロゲン是一般に弗素、塩素、臭素又はヨウ素、好ましくは弗素、塩素又は臭素を表わす。ハロゲンは特に好ましくは弗素又は塩素を表わす。

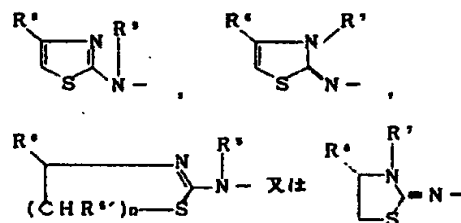
アルキルスルホニル是一般に炭素数1~12を有し且つSO<sub>2</sub>基を過して結合した直鎖又は分岐鎖炭化水素基を表わす。炭素数1~約6の低級アルキルスルホニルは好適である。言及しうる例はメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルス

ルホニル、イソブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、イソペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニル及びイソヘキシルスルホニルである。

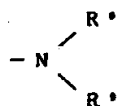
アリールスルホニルは一般に炭素数6~約12を有し且つSO<sub>2</sub>基を過して結合する芳香族基を表わす。言及しうる例はフェニルスルホニル、ナフチルスルホニル及びピフェニルスルホニルである。

一般式(1)の好適な化合物は、

R<sub>1</sub>が式



のチアゾルアミノ基を表わし、但しR<sub>2</sub>が水素、低級アルキル、ベンジル、ベンゾイル又はアセチルを表わし、



の基を表わし、但し

R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は同一であっても異なってもよく且つ水素、低級アルキル、フェニル、ベンジル、低級アルキルカルボニル、ベンゾイル、トリフルオルロアセチル、低級アルキルスルホニル、フェニルスルホニル、トリフルオルメチルフェニルスルホニル、又はトリルスルホニルを表わし、そして

R<sub>1</sub>がR<sub>1</sub>の上述した意味の1つを有し或いは水素、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、ハロゲン-低級アルキル、ハロゲン-低級アルコキシ、トリフルオルメチルチオ、フェニル、ベンジル、フェノキシ、ベンジロキシ、低級アルキルカルボニル、ベンゾイル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルボキシー-低級アルキル、低級アルコキシカルボニル-低級アルキル、ニトロ、シアノ、弗素、塩素又は臭素を表わし、或いは式

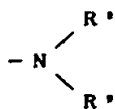
R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>が同一であっても異なってもよく且つ水素、低級アルキル又はフェニルを表わし、

R<sub>2</sub>が低級アルキル、シクロヘキシル、ベンジル、アセチル、ベンゾイル又はフェニルを表わし、そして

nが1又は2を表わし、

R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は同一であっても異なってもよく且つ水素、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、ハロゲン-低級アルキル、ハロゲン-低級アルコキシ、トリフルオルメチルチオ、フェニル、ベンジル、フェノキシ、ベンジロキシ、低級アルキルカルボニル、ベンゾイル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルボキシー-低級アルキル、低級アルコキシカルボニル-低級アルキル、ニトロ、シアノ、弗素、塩素又は臭素を表わし、或いは式

シ-低級アルキル、ニトロ、シアノ、弗素、  
塩素又は臭素を表わし、或いは式



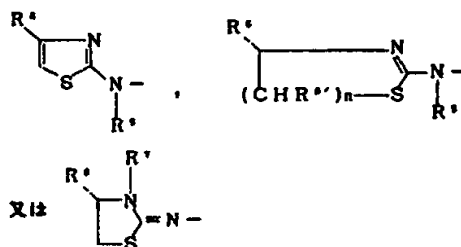
の基を表わし、なお

$\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ が上述の意味を有する、

もの及びその塩である、

式(1)の特に好適な化合物は、

$\text{R}^1$ が式

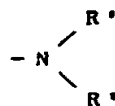


のチアゾルアミノ基を表わし、但し

$\text{R}^1$ が水素、メチル、エチル、プロピル、  
イソプロピル、ベンジル又はアセチルを表

示、塩素又は臭素を表わし、

$\text{R}^2$ が $\text{R}^1$ の上述した意味の1つを有し、或  
いは水素、メチル、エチル、プロピル、イ  
ソプロピル、ブチル、tert-ブチル、メト  
キシ、メチルチオ、トリフルオルメチル、  
トリフルオルメトキシ、トリフルオルメチ  
ルチオ、アセチル、カルボキシル、メトキ  
シカルボニル、エトキシカルボニル、カル  
ボキシメチル、メトキシカルボニルメチル、  
エトキシカルボニルメチル、1-メトキシ  
カルボニル-エチル、2-メトキシカルボ  
ニル-エチル、1-エトキシカルボニル-  
エチル、2-エトキシカルボニル-エチル、  
ニトロ、シアノ、弗素、塩素、臭素又は式



の基を表わし、なお

$\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ は同一でも異なってもよく且つ  
水素、メチル、エチル、プロピル、イソ

わし、

$\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ が同一でも異なってもよく且  
つ水素、メチル、エチル、プロピル、イソ  
プロピル、ブチル、イソブチル又はフェニ  
ルを表わし、

$\text{R}^1$ がメチル、エチル又はアセチルを表わ  
し、

$\text{R}^2$ 及び $\text{R}^3$ が同一でも異なってもよく且つ  
水素、メチル、エチル、プロピル、イソ  
プロピル、アリル、メトキシ、メチルチオ、  
トリフルオルメチル、トリフルオルメトキ  
シ、ジフルオルメチル、トリフルオルメチ  
ルチオ、アセチル、カルボキシル、カルボ  
キシメチル、メトキシカルボニル、エトキ  
シカルボニル、メトキシカルボニルメチル、  
1-メトキシカルボニルエチル、2-メト  
キシカルボニルエチル、2-エトキシカル  
ボニルメチル、1-エトキシカルボニルエ  
チル、2-エトキシカルボニルメチル、2  
-エトキシカルボニルエチル、シアノ、弗

ロピル、フェニル、ベンジル、アセチル、  
トリフルオルアセチル、メチルスルホニル、  
フェニルスルホニル又はトリフルオルメチ  
ルフエニルスルホニル、トリルスルホニ  
ルを表わす、

もの及びその塩である、

本発明によるジアリールスルフィド誘導体はそ  
の塩の形であってもよい。本発明による基質の、  
有機酸及び無機酸との塩は一般に本明細書に言及  
することができる、

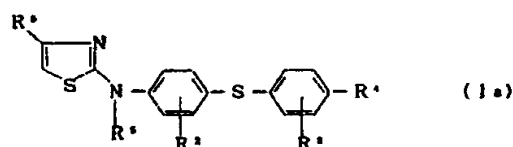
生理学的に許容しうる塩は本発明との関連で好  
適である。ジアリールスルフィド誘導体の生理学  
的に許容しうる塩は無機酸又は有機酸との塩であっ  
てよい。酸との塩例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、  
硫酸水素塩、硫酸塩、硝酸水素塩又は硝酸塩、或  
いは有機カルボン酸との塩例えば乳酸塩、マレイ  
ン酸塩、フマル酸塩、酢酸塩、酒石酸塩、クエン  
酸塩、リンゴ酸塩、又は安息香酸塩は好適である、

次のジアリールスルフィド誘導体は例として列  
挙できる：ビス-[4-( $\Delta^1$ -チアゾリン-2-イ

ル)アミノフェニル]スルフィド、ビス-[4-(4-  
フエニル- $\Delta^2$ -チアゾリン-2-イル)アミノ  
フェニル]スルフィド、[2-フエニルチオ-5-  
( $\Delta^2$ -チアゾリン-2-イル)アミノ]フェニル酢  
酸、メチル[2-フエニルチオ-5-( $\Delta^2$ -チア  
ゾリン-2-イル)アミノ]フェニルアセテート、  
ビス-[4-(5-メチル- $\Delta^2$ -チアゾリン-2-  
イル)アミノフェニル]スルフィド、ビス-[4-  
(4-メチル- $\Delta^2$ -チアゾリン-2-イル)ア  
ミノフェニル]スルフィド、4-( $\Delta^2$ -チアゾ  
リン-2-イル)アミノ-4'-アミノジフェニル  
スルフィド、4-( $\Delta^2$ -チアゾリン-2-イル)ア  
ミノ-4'-トシルアミノジフェニル  
スルフィド、4-(3-メチルチアゾリン-2-イル)イミ  
ノ-4'-トシルアミノジフェニル  
スルフィド、4-(3,3'-ジアセチルチアゾ  
リン-2-イル)ジイミノジフェニル  
スルフィド、4-(3-メチルチアゾ  
リン-2-イル)イミノ-4'-ア  
ミノジフェニル  
スルフィド、4-( $\Delta^2$ -チアゾ  
リン-2-イル)アミノ-4'-クロルジフェニル  
スルフィド、

4-( $\Delta^2$ -チアゾリン-2-イル)アミノ-4'-メチル  
ジフェニル  
スルフィド、4-メチル-4'-(3-メチルチア  
ゾリン-2-イル)イミノジフェニル  
スルフィド、4-( $\Delta^2$ -チアゾリン-2-イル)ア  
ミノ-4'-チア  
ゾル-2-イル-アミノジフェニル  
スルフィド、4-ニトロ-4'-( $\Delta^2$ -チアゾ  
ル-2-イル)ア  
ミノジフェニル  
スルフィド、4-( $\Delta^2$ -チア  
ゾリン-2-イル)アミノ-4'-(3-トリフル  
オルメチル  
フェニル)-スルホニルア  
ミノジフェ  
ニル  
スルフィド、及びビス-[4-(5-メチル-  
 $\Delta^2$ -チアゾ  
リン-2-イル)ア  
ミノフェニ  
ル]スル  
フィド。

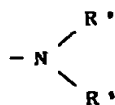
式

〔式中、 $R^2$ は水素、アルキル、アラルキル

又はアシルを表わし、

 $R^3$ は水素、アルキル又はアリールを表わし、

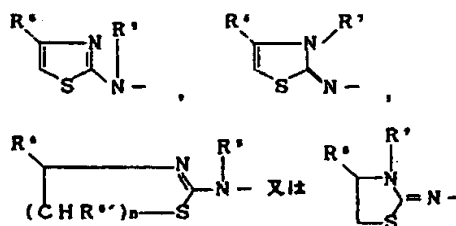
$R^2$ 及び $R^3$ は同一でも異なってもよく且つ  
水素、アルキル、アルケニル、シクロアル  
キル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲ  
ノアルキル、ハロゲノアルコキシ、ハロゲ  
ノアルキルチオ、アリール、アラルキル、  
アリーロキシ、アラルコキシ、アラルキ  
ルチオ、アシル、カルボキシル、アルコ  
キシカルボニル、カルボキシアリール、アル  
コキシカルボニルアルキル、ニトロ、シア  
ノ又はハロゲンを表わし、或いは式



の基を表わし、なお

$R^2$ 及び $R^3$ は同一でも異なってもよく  
且つ水素、アルキル、アリール、アラル  
キル、アシル、トリフルオルアセチル、アル

キル  
スルホニル、アリール  
スルホニル、トリ  
フルオルメチル  
フェニル  
スルホニル又は  
トリル  
スルホニル  
を表わし、そして

 $R^4$ は式

の基を表わし、但し

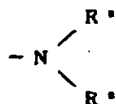
 $R^2$ は水素、アルキル、アラルキル又はアシルを表わし、

$R^2$ 及び $R^3$ は同一でも異なってもよく且  
つ水素、アルキル、アラルキル又はアリ  
ール  
を表わし、

$R^2$ はアルキル、シクロアルキル、アラル  
キル、アリール又はアシルであり、そして  
 $n$ は数1又は2を表わし、或いは



R<sup>1</sup>は水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲン/アルキル、ハロゲン/アルコキシ、ハロゲン/アルキルチオ、アリール、アラルキル、アリーロキシ、アラルコキシ、アラルキルチオ、アシル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、ニトロ、シアノ又はハロゲンを被わし、或いは式



を被わし、なお

R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は上述の意味を有する]

のジアリールスルフィド誘導体の製造法は、

[A] 一般式(II)

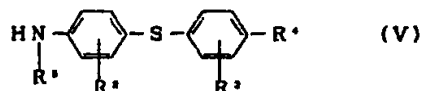


[式中、R<sup>4</sup>は上述の意味を有し、そして

塩素又は臭素を被わし、そして

R<sup>4</sup>は上述の意味を有する]

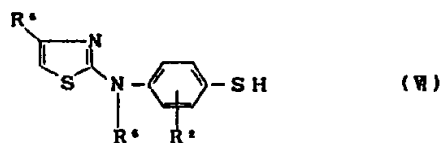
のチアゾールを、水及び/又は不活性な有機溶媒中、適当ならば触媒の存在下に一般式(V)



[式中、R<sup>5</sup>~R<sup>8</sup>は上述の意味を有する]

のアミンと反応させ、そして適当ならば得られた化合物を塩基で遊離の化合物に転化する、或いは

[C] 一般式(IV)

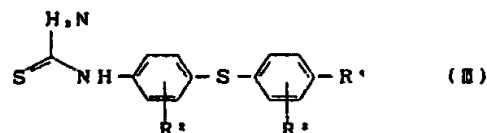


[式中、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>及びR<sup>11</sup>は上述の意味を有する]

のチオフエノールを、適当ならば水及び/又は不

Xは塩素、臭素又はヨウ素、好ましくは塩素又は臭素を被わす]

のハロゲン化合物を、適当ならば水及び/又は不活性な有機溶媒中、適当ならば塩基の存在下に一般式(III)



[式中、R<sup>2</sup>~R<sup>4</sup>は上述の意味を有する]

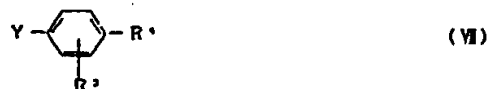
のチオ尿素と反応させ、そして適当ならば得られた塩を塩基で遊離の化合物に転化し、そして適当ならばこれらの生成物をアルキル化、アラルキル化又はアレル化する、或いは一般式(IV)

[B]



[式中、Xは塩素、臭素又はヨウ素、特に

活性な有機溶媒中、塩基の存在下及び適当ならば触媒の存在下に一般式(VI)



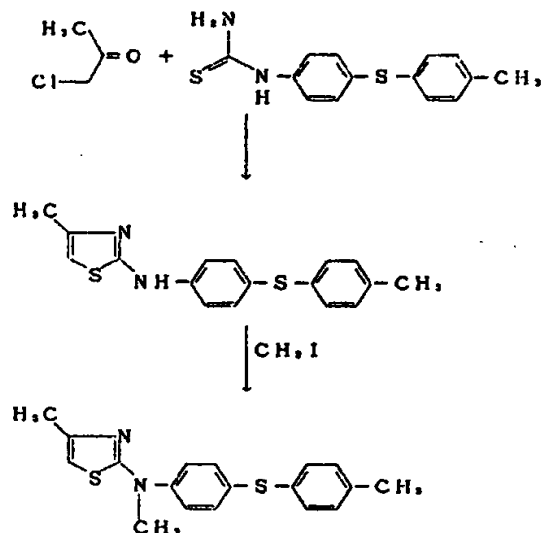
[式中、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>は上述の意味を有し、そして

Yは塩素、臭素又はヨウ素を被わす]

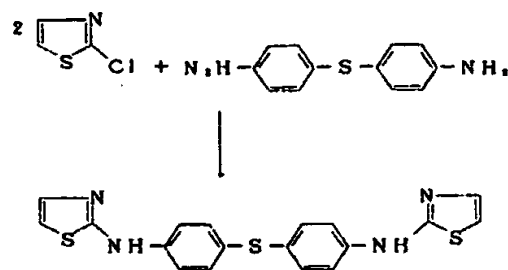
のハロゲン/アリールと反応させる、ことが特色である。

本発明による方法A、B及びCは次の方程式で例示することができる。

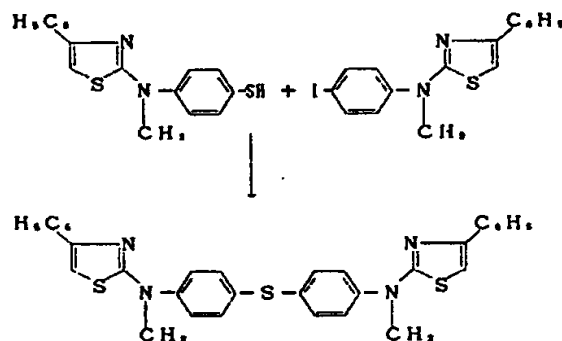
[A]



[B]



[C]



本発明による方法A、B及びCに対する適当な溶媒は、反応条件下に変化しない通常の有機溶媒である。これらは好ましくはアルコール例えばメタノール、エタノール、プロパノール又はイソプロパノール、或いはエーテル例えばジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン又はグリコールモノ又はジノテルエーテル、或いは炭化水素例えばベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、シクロヘキサン、石油留分又はデカリン、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチル燐酸トリアミド、アセトニトリル、酢酸エチル又はジノテルスルホキシドを含む。同様に関連した溶媒の混合物を用いることも可能である。

本発明の方法に対する塩基としては、通常の無機又は有機塩基が使用できる。これらは好ましくはアルカリ金属水酸化物、例えば水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム、アルカリ金属炭酸塩、例えば炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム又は炭酸カリウム、アルカリ金属アルコレート、例えばナトリウムメタノレート又はカリウムtert-ブタ

ノレート、或いは有機アミン例えばトリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、N-メチルピペリジン、ピペリジン又はモルフォリンを含む。

方法の態様B及びCは好ましくは触媒量の銅粉末又は鉄粉末、特に銅粉末の存在下に行なわれる。

本発明の方法A、B及びCによる式(1a)の化合物の製造は一般に0~250℃、好ましくは20~150℃の温度範囲で行なわれる。

本発明による方法は一般に常圧下に行なわれる。しかしながら減圧下または昇圧下に、例えば0.5~5バールの範囲で行なうことも可能である。

方法Aを行なう場合、チオ尿素(II)は一般にハロゲン化合物(II)1モル当り0.5~5モル、好ましくは1~2モルの量で使用される。本発明による方法は例えば次のように行なわれる：ハロゲン化合物、チオ尿素及び適当な溶媒を混合し、そして適当ならば混合物を暖める。得られたハロゲン化水素塩を常法に従い塩基によつて有利の化合物に転化し、そして適当ならば次いでこれを、適当な溶媒例えばアルコール、ジメチルホルムアミ

ドまたはジノチルスルホキシド中、適当ならば塩基例えばアルカリ金属水酸化物またはアルコール或いは有機アミン例えばトリエチルアミンの存在下に一般式(VI)



[式中、 $R^1$ はアルキル、アラルキル又はアシルを表わし、そして

$Z$ はハロゲン、好ましくは塩素、臭素又はヨウ素を表わす]

の化合物と反応させる。

本発明による方法Bを行なう場合、式Vのアミンは一般にチアゾールIVの1モル当り0.1~5モル、好ましくは0.5~3モルの量で使用される。適当ならば反応は用いるチアゾール1モル当り1~10モル、好ましくは1~5モルの量の塩基を更に添加して行なうことができる。本発明による方法は例えばアミンV、チアゾールIV及び適当ならば塩基及び触媒を適当な溶媒と混合し、そして適当ならばこの成分を加熱し、或いは適当ならば成分を(例えば密閉シリンダー型反応器中に

おいて)加圧下に加熱することによつて行なわれる。

本発明の方法Cを行なう場合、チオフェノール(VI)は一般にハロゲノアリール(VI)の1モル当り1~3モル、好ましくは1~1.5モルの量で用いられる。塩基は一般にチオフェノールの1モル当り1~5モル、好ましくは1~3モルで用いられる。

この方法は例えば不活性な溶媒中においてチオフェノール及び塩基からチオフェノレートを製造し、そしてこれを適当ならば適当な溶媒中触媒量の銅粉末の存在下にハロゲノアリールと反応させることによつて行なうことができる。またチオフェノレートを単離することも可能である。

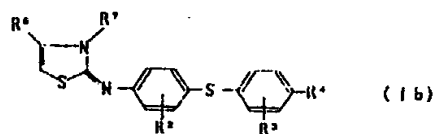
出発物質として使用される式(II)のハロゲン化合物は公知であり、或いは公知の方法によつて製造することができる[バイルシュタインズ・ハンドブーフ・デア・オーガニツシエン・ヘミー(Beilstein's Handbuch der organischen Chemie), 7, 283; 1, 653; (I), 151]

対応するニトロ化合物の還元により製造することができる[フーベン・ワイル著、ノトーデン・デア・オーガニツシエン・ヘミー, X, 363]。

出発化合物として用いられる一般式(VI)のチオフェノールは公知であり、或いは公知の方法に従つて製造できる[フーベン・ワイル著、ノトーデン・デア・オーガニツシエン・ヘミー, IX, 12, 26, 818; X/4, 135]。

出発物質として用いられる式(VII)のハロゲノアリールは公知であり、或いは公知の方法に従つて製造しうる[フーベン・ワイル著、ノトーデン・デア・オーガニツシエン・ヘミー, V/3, 503, V/4, 517]。

式



[式中、 $R^6$ は水素、アルキル、アラルキル又はアリールを表わし、

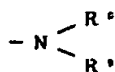
出発物質として用いられる式(III)のチオ尿素は公知であり、或いは公知の方法で製造しうる[フーベン・ワイル(Houben-Weyl)著、ノトーデン・デア・オーガニツシエン・ヘミー(Methoden der organischen Chemie), IX, 890; IX, 887; ウルマンズ・エンシクロペデー・デア・テクニツシエン・ヘミー(Ullmanns Encyclopädie der Technischen Chemie)XIV, 687; 及びB. レーブ(Löwy)ら、ジエイ・ノド・ケム(J. Med. Chem.), 15, 1024(1972)]。

出発物質として用いられる一般式(IV)のチアゾールは公知であり、或いは公知の方法により製造することができる[ケミストリー・オブ・ヘテロサイクリック・コンパウンズ(Chemistry of Heterocyclic Compounds), 3, 4/1; 及びP. シヤツマン(Schatzman), リービヒ・アン・ヘム(Liebigs Ann. Chem.), 261, 10(1891)]。

出発物質として用いられる一般式(V)のアミンは公知であり、或いは公知の方法により、例えば

R<sup>1</sup>はアルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリール又はアシルを被わし、

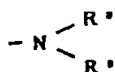
R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一でも異なってもよく且つ水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲンアルキル、ハロゲンアルコキシ、ハロゲンアルキルチオ、アリール、アラルキル、アリーロキシ、アラルコキシ、アラルキルチオ、アシル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、ニトロ、シアノ又はハロゲンを被わし、成いは式



の括弧を被わし、なお

R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一でも異なってもよく且つ水素、アルキル、アリール、アラルキル、アシル、トリフルオルアセチル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、トリフルオルメチルフェニルスルホニル又はトリルスルホニ

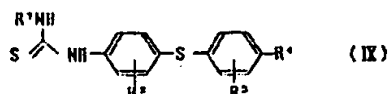
アルキルチオ、アリール、アラルキル、アリーロキシ、アラルコキシ、アラルキルチオ、アシル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、カルボキシアルキルアコキシアルキル、ニトロ、シアノ又はハロゲンを被わし、成いは式



の括弧を被わし、なお

R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は上述の意味を有する

のジアリールスルフィド誘導体を製造する方法は、  
[D] 一般式(II)のハロゲン化合物を、適当ならば水及び/又は不活性な有機溶媒中、適当ならば塩基の存在下に一般式(IX)

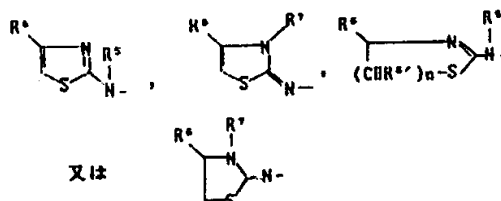


[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は上述の意味を有する]

のチオ尿素と反応させ、そして適当ならば得られ

るを被わし、そして

R<sup>4</sup>は式



の括弧を被わし、但し

R<sup>4</sup>は水素、アルキル、アラルキル又はアシルを被わし、

R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は同一でも異なってもよく且つ水素、アルキル、アラルキル又はアリールを被わし、

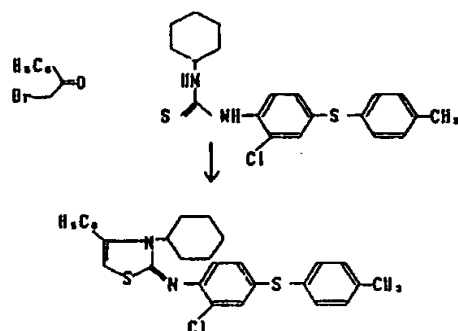
R<sup>7</sup>はアルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリール又はアシルであり、そして  
nは数1又は2を被わし、成いは

R<sup>8</sup>は水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲンアルキル、ハロゲンアルコキシ、ハロゲ

な塩を塩基で遊離の化合物に添加する、

ことが特徴である。

化合物Ibの製造は次の方程式で例示される：



適当な溶媒は水又は反応条件下に変化しない通常の不活性な有機溶媒である。これらは好ましくは、アルコール例えばメタノール、エタノール、プロパノール又はイソプロパノール、成いはエーテル例えばジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン又はグリコールモノ又はジメチルエーテル、成いは炭化水素例えばベンゼン、キシレン、トルエン又は石油留分、ジメチルホルムア

ミド、ジノテルスルホキシド、ヘキサノテル燐酸トリアミド、アセトニトリル又は酢酸エテルを含む。同様に 及した溶媒の混合物を用いることも可能である。

反応は一般に20~200℃、好ましくは20~150℃の温度で行なわれる。

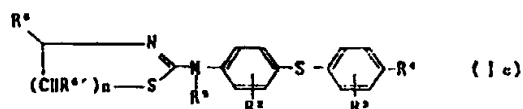
反応は一般に常圧下に行なわれる。しかしながら反めを昇圧又は減圧(例えば0.5~5バール)下に行なうことも可能である。

本発明のこの方法を行なう場合、置換チオ尿素Ⅱは一般にハロゲン化合物Ⅰの1モル当り0.1~5、好ましくは0.5~2モルの量で使用される。本発明によるこの方法は例えば次のように行なわれる:ハロゲン化合物及び置換チオ尿素を混合し、適当ならば混合物を適当な溶媒に溶解し、そして適当ならば成分を暖める。得られたハロゲン化水素塩を常法により塩基を用いて遊離の化合物に転化する。ここに適当な塩基は通常の無機又は有機塩基である。これらは好ましくはアルカリ金属水酸化物、例えば水酸化ナトリウム又は水酸

化カリウム、アルカリ金属炭酸塩、例えば炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム又は炭酸カリウム、アルカリ金属アルコレート、例えばナトリウムメタノレート又はエタノレート或いはカリウムメタノレート又はエタノレート、或いはトリエチルアミンを含む。

出発化合物として用いる置換チオ尿素は公知であり、或いは公知の方法で製造することができる[「フーベン・ワイル著、「ノトーゲン・デア・オーガニツシエン・ヘミー」、IX, 890; 及び「オーガニツク・シンセシス」(Org. Synth.), 合本Ⅱ, 617(1955)]。

式



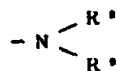
[式中、R<sup>1</sup>は水素、アルキル又はアシルを表わし、

R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一で異なってもよく且つ水

素、アルキル又はアリールを表わし、

nは数1又は2を表わし、

R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一でも異なってもよく且つ水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲンアルキル、ハロゲンアルコキシ、ハロゲンアルキルチオ、アリール、アラルキル、アリールオキシ、アラルコキシ、アラルキルチオ、アレル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、ニトロ、シアノ又はハロゲンを表わし、或いは式

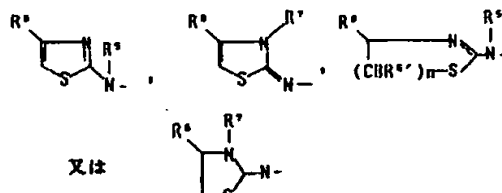


の基を表わし、なお

R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は同一でも異なってもよく且つ水素、アルキル、アリール、アラルキル、アシル、トリフルオルアセチル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、トリフルオルメチルフェニルスルホニル又はトリルスルホニ

ルを表わし、そして

R<sup>4</sup>は式



の基を表わし、但し

R<sup>5</sup>は水素、アルキル、アラルキル又はアシルを表わし、

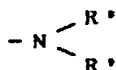
R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は同一でも異なってもよく且つ水素、アルキル、アラルキル又はアリールを表わし、

R<sup>7</sup>はアルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリール又はアシルであり、そして

nは数1又は2を表わし、或いは

R<sup>4</sup>は水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲンアルキル、ハロゲンアルコキシ、ハロゲ

ノアルキルチオ、アリアル、アラルキル、アリ-ロキシ、アラルコキシ、アラルキルチオ、アシル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、カルボキシアルキルアコキシアルキル、ニトロ、シアノ又はハロゲンを含む、或いは式



の基を被置し、なお

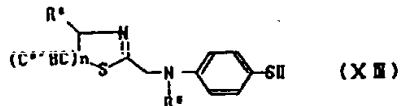
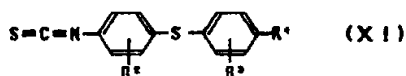
$R^2$ 及び $R^3$ は上述の意味を有する]

のジアリアルスルフィド誘導体を製造する方法は、

[E] 一般式(X)



[式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $n$ は上述の意味を有する]のミノエタノールを、不活性な有機溶媒中において一般式(XI)



[式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $n$ は上述の意味を有する]

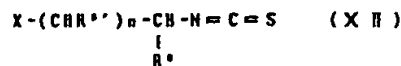
のチオフエノールを、適当ならば水及び/又は不活性な有機溶媒中、塩基の存在下及び適当ならば触媒の存在下に一般式(VI)のハロゲンアリアルと反応させる、

ことが特徴である。

本発明の方法E、F及びGは次の方程式で例示することができる：

[式中、 $R^2 \sim R^4$ は上述の意味を有する]のイソチオシアネートと反応させ、そして適当ならば生成物をアリアル化、アルキル化又はアシル化する、或いは

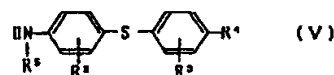
[F] 一般式(XII)



[式中、 $R^5$ 、 $R^6$ 及び $n$ は上述の意味を有し、そして

Xは塩基、臭素又はヨウ素を含む]

のハロゲンイソチオシアネートを、適当ならば不活性な有機溶媒中塩基の存在下に一般式(V)

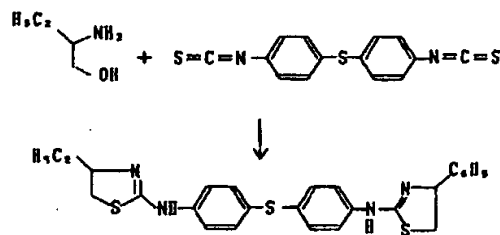


[式中、 $R^2 \sim R^4$ は上述の意味を有する]

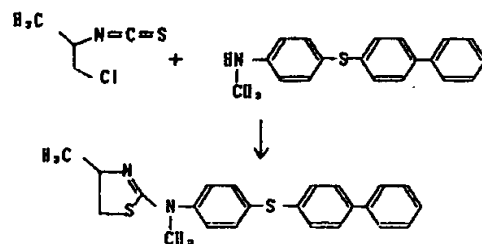
のアミンと反応させる、或いは

[G] 一般式(XIII)

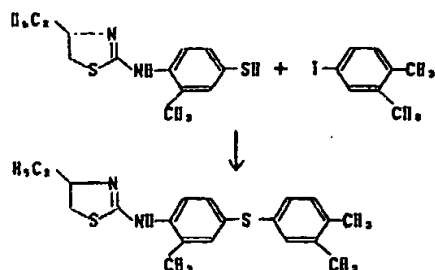
[E]



[F]



[G]



本発明の方法E及びFに対する適当な溶媒は、反応条件下に変化しない通常の有機溶媒である。これらは好ましくはエーテル例えばジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン又はグリコールモノー又はジメチルエーテル、或いはハロゲン炭化水素、例えば塩化メチレン、クロロホルム又は四塩化炭素、或いは炭化水素、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、シクロヘキサン又は石油留分を含む。これらの溶媒の混合物を用いることも可能である。

方法Fにおける適当な塩基は、通常の無機又は有機塩基である。これらは好ましくはトリアルキ

ル、そして適当ならば混合物を加熱することによって行なわれる。処理は一般に公知の方法で行なうことができ、同業者は良く知るところである。

方法Gの方法及び条件は方法Cに対してすでに記述したものと同様である。

出発物質として用いられる式(X)のアミノアルコールは公知であり或いは公知の方法で製造することができる[バイルシュタインズ・ハンドブック・デア・オーガニツシエン・ヘミー, X II, 182; VI, 275]。

出発物質として用いられる式X Iのイソチオシアネートは公知であり、或いは公知の方法で製造することができる[ファーベン・ワイル著、「ノトーデン・デア・オーガニツシエン・ヘミー」、IX, 875]。

出発物質として用いるハロゲンイソチオシアネート(X II)は公知であり、或いは公知の方法で製造することができる[R. E. ハックラー(Hackler), T. W. バルコ(Balke), シント・コミユン(Synth. Commun.), 5, 43 (1975)]。

ルアミン、例えばトリエチルアミン、或いはピリジン、ピコリン、モルフォリン又はN-メチルピペリジン、或いはアルカリ金属炭酸化物例えば水酸化ナトリウム又はカリウム、或いはアルカリ金属炭酸塩、例えば炭酸ナトリウム又はカリウム、又は炭酸水素ナトリウムを含む。

方法E及びFの反応は一般に-10~+150℃、好ましくは0~80℃の温度範囲で行なわれる。

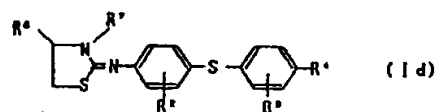
本発明による方法E及びFは一般に常圧下に行われる。しかしながらこれを昇圧又は減圧(例えば0.5~5バール)下に行なうことも可能である。

方法Eを行なう場合、アミノエタノール(X)はイソチオシアネート(X I) 1モル当り一般に1~10モル、好ましくは1~5モルの量で用いられ、また方法Fではアミン1モル当り、一般に0.5~10、好ましくは1~5モルのハロゲンイソチオシアネート(X II)及び0.5~10、好ましくは1~5モルの塩基が使用される。

方法E及びFは例えば成分を適当な溶媒と混合

出発物質として用いる式(X II)のチオフェノールは公知であり、或いは公知の方法で製造することができる[例えばファーベン・ワイル著、「ノトーデン・デア・オーガニツシエン・ヘミー」、IX, 12, 16, 818; X/4, 135]。

式

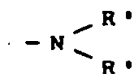


[式中、R<sup>4</sup>は水素、アルキル又はアリールを表わし、

R<sup>5</sup>はアルキル、シクロアルキル、アリール又はアシル表わし、

R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は同一でも異なってもよく且つ水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲンアルキル、ハロゲンアルコキシ、ハロゲンアルキルチオ、アリール、アラルキル、アリーロキシ、アラルコキシ、アラルキルチオ、アシル、カ

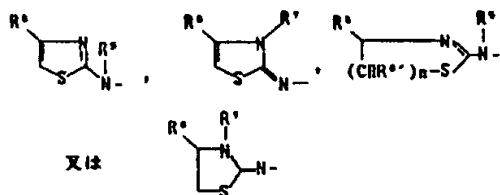
ルボキシル、アルコキシカルボニル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、ニトロ、シアノ又はハロゲンを表わし、或いは式



の橋を表わし、なお

$\text{R}^0$ 及び $\text{R}^0$ は同一でも異なってもよく且つ水素、アルキル、アリール、アラルキル、アシル、トリフルオロアセチル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、トリフルオロメチルフェニルスルホニル又はトリルスルホニルを表わし、そして

$\text{R}^1$ は式



の橋を表わし、なお

$\text{R}^0$ 及び $\text{R}^0$ は上述の意味を有する]

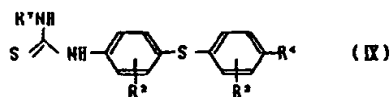
のジアリールスルフィド誘導体を製造する方法は、  
[H] 一般式(XIV)



[式中、 $\text{R}^0$ は上述の意味を有し、そして

$\text{X}$ は塩素、臭素又はヨウ素を表わす]

のジハロゲン化合物を、適当ならば水及び/又は不活性な有効溶媒中、適当ならば塩基の存在下に一般式(IX)



[式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 及び $\text{R}^3$ は上述の意味を有する]

の置換チオ尿素と反応させ、そして適当ならば得られた塩を塩基で遊離の化合物に転化する、ことが特徴である。

本発明による式Idの化合物の製造は次の方程

の橋を表わし、但し

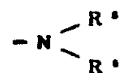
$\text{R}^0$ は水素、アルキル、アラルキル又はアシルを表わし、

$\text{R}^0$ 及び $\text{R}^0$ は同一でも異なってもよく且つ水素、アルキル、アラルキル又はアリールを表わし、

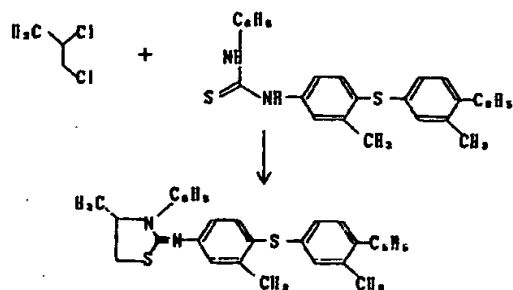
$\text{R}^1$ はアルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリール又はアシルであり、そして

$n$ は数1又は2を表わし、或いは

$\text{R}^1$ は水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲンノアルキル、ハロゲンノアルコキシ、ハロゲンノアルキルチオ、アリール、アラルキル、アリロキシ、アラルコキシ、アラルキルチオ、アシル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、カルボキシアルキル、アコキシアルキル、ニトロ、シアノ又はハロゲンを表わし、或いは式



式で例示することができる：



適当な溶媒は水或いは反応条件下に変化しない通常の有機溶媒である。これらは好ましくはアルコール例えばメタノール、エタノール、プロパノール又はイソプロパノール、或いはエーテル例えばジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン又はグリコールモノ又はジノテルエーテル、或いは炭素水素例えばベンゼン、キシレン、トルエン又は石油留分或いはジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサノール、アセトニトリル又は酢酸エチルを含む。同様に付及した溶媒の混合物を用いることも可能で



ある。

反応は一般に20~200℃、好ましくは20~150℃の温度範囲で行なわれる。

反応は一般に常圧下に行なわれる。しかしながら、これを昇圧又は減圧(例えば0.5~5バール)下に行なうことも可能である。

本発明のこの方法を行なう場合、置換されたチオ尿素は、ハロゲン化合物X IV 1モルあり、一般に0.1~5、好ましくは0.5~2モルの量で使用される。本発明によるこの方法は例えば次の方法で行なわれる:ハロゲン化合物及び置換されたチオ尿素を混合し、適当ならば混合物を適当な溶媒に溶解し、そして適当ならば成分を暖める。得られたハロゲン化水素酸塩を常法により塩基を用いて遊離の化合物に転化する。ここに適当な塩基は通常の無機又は有機塩基である。これらは好ましくはアルカリ金属水酸化物、例えば水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム、アルカリ金属炭酸塩、例えば炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム又は炭酸カリウム、アルカリ金属アルコレート、例え

で無毒性の製薬学的に適当な賦形剤又は溶媒を用いることにより通常の処方物例えば錠剤、カプセル剤、錠衣錠、丸薬、錠剤、エーロゾル、シロップ剤、乳化液、懸濁液及び溶液に転化できる。製薬学的に活性な化合物は、それぞれの場合、全混合物の約0.5~90重量%の量で、即ち上述の投与量範囲を達成するのに十分な量で存在すべきである。

処方物は例えば、適当ならば乳化剤及び/又は分散剤を用いることにより活性剤を溶媒及び/又は賦形剤で増量することによって製造され、例えば水を希釈剤として用いる場合、適当ならば有機溶媒を補助溶媒として使用できる。

言及しうる助剤の例は、水、無毒性の有機溶媒例えばパラフィン(例えば石油留分)、植物油(例えば南京豆油/ゴマ油)、アルコール(例えばエチルアルコール及びグリセロール)及びグリコール(例えばプロピレングリコール及びポリエチレングリコール)、固体賦形剤例えば天然岩石粉(例えばカオリン、アルミナ、滑石及びチヨーク)、合成岩

ばナトリウムノタノレート又はエタノレート或いはカリウムノタノレート又はエタノレート、或いはトリエチルアミンを含む。

出発物質として使用する置換チオ尿素は公知であり、或いは公知の方法で製造することができる[フーベン-ウィル著、「ノト-ゲン・デア・オーガニツシエン・ヘミー」, IX, 890; 及びオーガニツク・レンゼシス, 合本Ⅱ, 617(1955)]。

本発明による式(1)のジアリールスルフィドは人間の薬剤及び/又は獣用の薬剤における活性化化合物として使用できる。驚くことに、この物質はアラキドン酸の代謝と関連する酵素反応、特にリボキシゲナーゼの禁止剤として働く。

新しくしてそれは好ましくは呼吸器管例えばアレルギー、喘息、気管支炎、気腫、ショック・ラング(shock lung)、心臓血管病、炎症、リウマチ、乾癆、浮腫、血栓症、血栓閉栓症及び虚血症(末梢、心臓及び脳循環系における変動)の病気の処置及び予防に対して適当である。

新規な活性化化合物は公知の方法に従い、不活性

石粉(例えば高分散珪酸及び珪酸塩)、糖(例えばスクロース、ラクトース及びグリコース)、乳化剤(例えばポリオキシエチレン脂肪族スエテル、ポリオキシエチレン脂肪族アルコールエーテル、アルキルスルホネート及びアリールスルホネート)、分散剤(例えばリグニンサルファイト硫酸、ノチルセルロース、澱粉及びポリビニルピロリドン)及び潤滑剤(例えばステアリン酸マグネシウム、滑石、ステアリン酸及び硫酸ナトリウム)である。

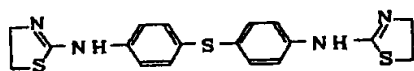
投与は常法により、好ましくは経口又は非経口的に、特に舌下の又は静脈内に行ないうる。経口的使用の場合、錠剤は勿論上述の賦形剤の他に添加剤例えばクエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム及び磷酸二カルシウムを、種々の補助剤例えば澱粉、好ましくはジャガイモの澱粉、ゼラチンなどと一緒に含有することができる。潤滑剤例えばステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム及び滑石は更に錠剤の製造のために一緒に使用しうる。経口用の意図された水性懸濁液及び/又はエリキサー剤の場合には、上述の助剤の他に種

々の風味改良剤又は染料も活性化合物に添加しうる。

一般に経口投与の場合、効果的な結果を得るために、約0.001~1mg/体重kg、好ましくは約0.01~0.5mg/kgの量を投与し、また経口投与の場合、約0.01~20mg/体重kg、好ましくは0.1~10mg/kgの量を投与することが有利であると判明した。

それにもかかわらず、時に上述量から逸脱すること、特に体重、投与方式の関数としてばかりでなく、個々の薬剤に対する反応又は薬剤の処方物の性質及び投与間隔の関数としてそうすることが必要でありうる。即ちいくつかの場合には上述の最小量以下で処置することが十分であり、一方他の場合には上述の上限量を越えなければならない。比較的多量に投与する場合には、これを1日当り数回の投与量に分割することが得策である。

#### ノフェニル]スルフィド



ビス(4-イソチオシアナトフェニル)スルフィド30.4g及びエタノール250mlの混合物に、アミノエタノール12.2mlを0~5℃でゆつくりと滴下し、混合物を0℃で2時間攪拌した。沈澱を吸引し、精製のために残渣を沸点下に濃塩酸と共に溶解し、次いで溶液を室温で夜通し攪拌した。氷冷しながら、pHを4.5%水酸化ナトリウム溶液で9にし、沈澱を吸引し、水洗し、乾燥した。

融点: 195~195.5℃

収率: 理論量の81%

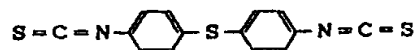
#### 実施例 3

ビス[4-( $\Delta^2$ -チアゾリン-2-イル)アミノフェニル]スルフィドHCl塩

#### 製造例

##### 実施例 1

ビス(4-イソチオシアナトフェニル)スルフィド



トルエン1.5l中ビス(4-アミノフェニル)

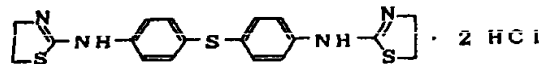
スルフィド47.5gの過剰溶液を、氷冷しながらトルエン300ml中チオホスゲン31mlの溶液にゆつくりと滴下した。この混合物を0℃で30分間攪拌し、10℃まで暖め、そしてトルエン150ml中トリエチルアミン110mlの溶液を滴々に添加した。次いでこの混合物を15℃で更に30分間次いで室温で2時間攪拌し、沈澱を吸引し、溶液を40℃、真空下に濃縮した。残渣をシクロヘキサンを用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーに供した。

融点: 78~79℃

収率: 理論量の64%

##### 実施例 2

ビス[4-( $\Delta^2$ -チアゾリン-2-イル)アミ



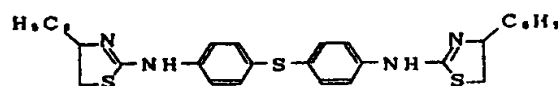
ビス[4-( $\Delta^2$ -チアゾリン-2-イル)アミノフェニル]スルフィド3gを1N HCl 0.6ml及びH<sub>2</sub>O 10ml中に入れ、混合物を減圧乾燥した。

収量: 定量的

空気中で潮解する吸湿性の結晶

##### 実施例 4

ビス[4-(4-フェニル- $\Delta^2$ -チアゾリン-2-イル)アミノフェニル]スルフィド



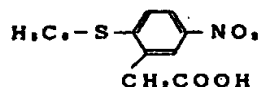
ビス(4-イソチオシアナトフェニル)スルフィド5.6g及び2-アミノ-2-フェニルエタノール5.5gを塩化メチレン100mlに溶解し、溶液を0℃で1時間攪拌した。沈澱を吸引し、沸

点で濃HClに溶解した。冷却後、pHを水酸化ナトリウム溶液で7にもっていった。沈澱を吸引し、エーテル/ヘキサン=1:1と共に沸騰させ、シリカゲルでのクロマトグラフィー(移動相:塩化メチレン)に供した。

収率: 理論量の68%

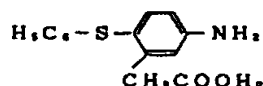
#### 実施例 5

(5-ニトロ・2-フェニルチオ)フェニル酢酸



チオフェノール40.5gを、H<sub>2</sub>O 400ml中KOH39.5gの溶液に滴下した。次いでこの混合物に(2-クロル・5-ニトロ)フェニル酢酸71g及び銅粉4gを一部ずつ添加し、混合物を還流下に7時間加熱した。これを熱時ろ過し、冷却し、塩酸で酸性にした。水性相を、油から傾斜してこれを分離し、生成物をエタノール/水から結晶化させた。

収率: 理論量の53%



メチル(5-ニトロ・2-フェニルチオ)フェニルアセテート40.3g及び酢酸450mlの溶液中に塩化スズ(II)水和物135.5gを一部ずつ導入し、濃塩酸175mlを添加し、そして混合物を還流下に5時間加熱した。冷却後、混合物を濃縮し、残液を10%水酸化ナトリウム溶液550mlと共に攪拌し、吸引ろ過し、再び希塩酸1lに溶解した。溶液を夜通し放置した後、無色の結晶22.5gを得た。

収率: 理論量の63%

融点: 95℃、分解

#### 実施例 8

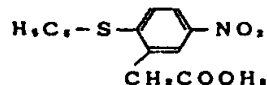
メチル(5-イソチオシアナト・2-フェニルチオ)フェニルアセテート



融点: 135℃

#### 実施例 6

メチル(5-ニトロ・2-フェニルチオ)フェニルアセテート



メタノール200ml中メチル(5-ニトロ・2-フェニルチオ)フェニル酢酸40gに硫酸3gを添加し、混合物を還流下に2時間加熱し、冷却し、そして溶液を蒸発させた。この残液にエーテル200ml及び氷水200mlを添加し、相を分離し、水性相をエーテルで3回抽出した。一緒にしたエーテル相を飽和炭酸ナトリウム溶液で2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。

収率: 理論量の98%

融点: 黄色の油

#### 実施例 7

メチル(5-アミノ・2-フェニルチオ)フェニルアセテート

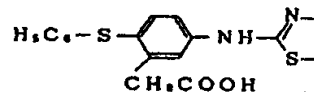
トルエン500ml中メチル(5-アミノ・2-フェニルチオ)フェニルアセテート22gを、トルエン200ml中チオホスゲン9.2gの溶液に0℃で添加し、混合物を氷浴中で4時間攪拌した。濃縮後、残液を塩化メチレンを用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーに供した。

収率: 理論量の32%

融点: 81~82℃

#### 実施例 9

[2-フェニルチオ・5-(Δ<sup>2</sup>-チアゾリン・2-イル)アミノ]フェニル酢酸



塩化メチレン150ml中メチル(5-イソチオシアナト・2-フェニルチオ)フェニルアセテート8gにアミノエタノール1.8gを0℃で滴々に添加した。混合物を30分間攪拌した後、これを蒸発させ、沈澱を濃塩酸中に懸濁させ、そして懸濁液を沸点に1時間攪拌した。この結晶透明な

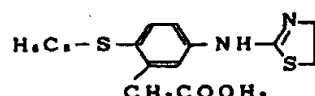
溶液が生成し、これから冷却により酸の沈着物  
6.9gを得た。

収率： 理論量の79%

融点： 159～60℃

実施例 10

メチル[2-フェニルチオ-5-( $\Delta^1$ -チアゾ  
リン-2-イル)アミノ]フェニルアセテート



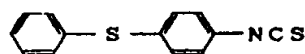
実施例5と同様にして、[2-フェニルチオ-  
5-( $\Delta^1$ -チアゾリン-2-イル)フェニル酢  
酸及びメタノールから生成物5.3gを得た。

収率： 理論量の74%

融点： 122～4℃

実施例 11

4-(フェニルチオ)フェニルイソチオシアネート



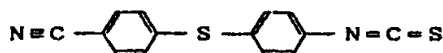
て混合物を1時間攪拌した。次いで混合物を濾液  
下に更に1時間加熱し、冷却し、吸引濾過し、残  
渣を水でゆすいだ。この残渣を、塩化メチレンに  
溶解し、有機相を水酸化ナトリウム溶液で洗浄し、  
乾燥し、そして蒸発させた。

収率： 理論量の79%

融点： 99℃

実施例 13

4-(4-シアノフェニルチオ)フェニルイソチ  
オシアネート



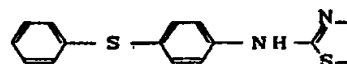
トリエン50ml中チオホスゲン2.3gの溶液  
に、トルエン100ml中4-(4-シアノフェニ  
ルチオ)アニリン4.3gの溶液及び次いでトリ  
エチルアミン3.8gを氷冷しながら連続的に滴  
下し、そして混合物を氷冷しながら1時間、次い  
で室温で1時間攪拌した。この混合物を硅藻土を  
通して吸引濾過し、濾液を回転蒸発機で蒸発させ、

トリエン250ml中チオホスゲン11.9gの  
溶液に、トリエン250ml中4-フェニルチオア  
ニリン20.1gの溶液及び次いでトリエチルア  
ミン20.2gを氷冷しながら連続的に滴下し、  
混合物を1時間攪拌した。室温まで暖めた後、硅  
藻土を通して吸引濾過し、濾液を蒸発させた。残  
留する油にヘキサンを添加し、混合物を濾過し、  
そして濾液を再び蒸発させた。この残渣を、シク  
ロヘキサンを用いるシリカゲルでのクロマトグラ  
フィに供して透明な油を得た。

収率： 理論量の82%

実施例 12

2-[N-フェニルチオ)フェニル]アミノ-  
 $\Delta^1$ -チアゾリン



塩化メチレン250ml中(4-フェニルチオ)  
フェニルイソチオシアネート20gの溶液に、ア  
ミノエタノール5gを氷冷しながら滴下し、そし

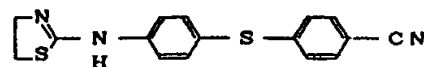
シクロヘキサンを用いるシリカゲルでのクロマト  
グラフィーに供した。

収率： 理論量の83%

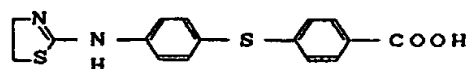
融点： 91℃

実施例 14、15及び16

2-[4-(4-シアノフェニルチオ)フェニル]  
アミノ- $\Delta^1$ -チアゾール 14

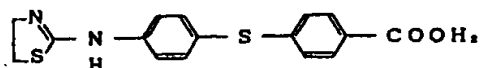


4-[4-( $\Delta^1$ -チアゾリン-2-イル)アミ  
ノフェニルチオ]安息香酸 15



及び

4-[4-( $\Delta^1$ -チアゾリン-2-イル)アミ  
ノフェニルチオ]安息香酸アミド 16



塩化メチレン100ml中4-(4-シアノフェニルチオ)フェニルイソチオシアネート4gの溶液にアミノエタノール9gを滴下し、混合物を1時間攪拌し、吸引ろ過した。残渣を濃HCl 100mlに溶解し、溶液を還流下に1時間加熱した。冷却後、NaOHを混合物がアルカリになるまで添加し、生成した沈澱を吸引ろ過した。

収量: 1.4g 0.1g

融点: 135~6℃

母液をHClで酸性にし、塩化メチレンを添加し、相同に生成した沈澱を吸引ろ過した。

収量: 1.5g 0.5g

融点: 210~2℃

次いで2相を分離し、水性相を塩化メチレンで2回抽出した。有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、蒸発させた。

収量: 1.6g 0.4g

真空下に蒸発乾燥し、残渣を塩化メチレン中で攪拌して抽出した。次いで可溶性物質をろ過し、母液を真空下に蒸発乾燥し、そして残存する油を、塩化メチレン/メタノール=9/1を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーに供した。

収率: 理論量の4%

融点: 130~140℃

#### 方法の簡便B

ビス(4-イソチオシアナトフェニル)スルフィド0.9gを塩化メチレン20mlに溶解し、この溶液を0~5℃まで冷却し、N-メチルエタノールアミン0.2gを添加した。この混合物を氷冷しながら1時間攪拌し、そして吸引ろ過した。残渣を濃塩酸20mlに溶解し、溶液を還流下に1時間加熱し、冷却し、アンモニアでアルカリ性にした。沈澱を吸引ろ過し、乾燥した。

収率: 理論量の22%

融点: 139~141℃

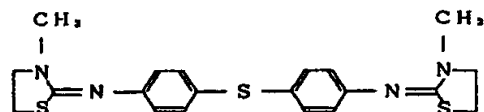
#### 実施例 18

4-(4-トリフルオルメチルフェニルチオ)フェ

融点: 192~3℃

#### 実施例 17

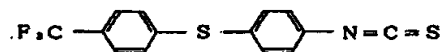
ビス[4-(3-メチル-チアゾリン-2-イミノ)フェニル]スルフィド



#### 方法の簡便A:

ビス[4-(Δ<sup>1</sup>-チアゾリン-2-イル)アミノフェニル]スルフィド4.8gを乾燥したジメチルホルムアミド100mlに乾燥し、水酸化ナトリウム0.75gを添加した。この混合物を超音波浴中において室温下に2時間反応させ、0~5℃に冷却し、そしてヨウ化メチル1.6mlを添加した。この混合物を氷浴中で1時間、そして室温で更に1時間攪拌し、次いで真空下に乾燥するまで濃縮した。この残渣を塩化メチレン中に懸濁させ、次いで懸濁液を2N塩酸で洗浄した。水性相を2N水酸化ナトリウム溶液でアルカリ性にし、

#### ニルイソチオシアネート



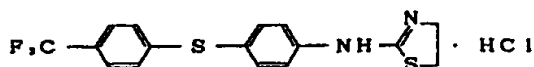
トルエン150ml中4-(4-トリフルオルメチルフェニル)チオアニリン4.5gのろ過溶液及び次いでトリエチルアミン3.4gを、トルエン50ml中チオホスゲン3.4gの溶液に氷冷しながらゆっくりと滴下した。この混合物を氷冷しながら2時間攪拌し、回転蒸発機で蒸発させ、次いで残渣を、シクロヘキサンを用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーに供した。

収率: 理論量の77%

融点: 46~47℃

#### 実施例 19

2-[N-4-(4-トリフルオルメチルフェニルチオ)フェニル]アミノ-Δ<sup>1</sup>-チアゾリン塩酸塩



塩化メチレン 50 ml 中 4-(4-トリフルオルメチルフェニルチオ)フェニルイソチオシアネート 4.1 g の溶液に、エタノールアミンを氷冷しながら滴下し、混合物を氷冷しながら 30 分間攪拌し、そして沈澱を吸引濾別した。

残液を濃塩酸 100 ml 中に懸濁させ、懸濁液を還流下に 1 時間加熱し、冷却し、アンモニアでアルカリ性にした。次いで残液を吸引濾別し、塩酸中に入れ、そして混合物を再びアンモニアでアルカリ性にした。沈澱を吸引濾別し、水中で夜通し攪拌し、再び吸引濾別し、乾燥した。

収率： 理論量の 74 %

融点： 78~80 °C

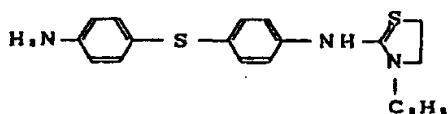
実施例 20

ビス[4-(3-シクロヘキシル-5-メチル-チアゾリジン-2-イミノ)フェニル]スルフィド

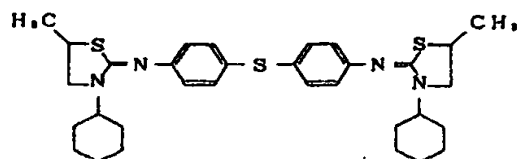
融点： 198 °C

実施例 21

2-[4-(4-アミノフェニルチオ)フェニル]イミノ-3-フェニル-チアゾリジン



塩化メチレン 100 ml 中ビス(4-イソシアナトフェニル)スルフィド 10 g の混合物にフェニルエタノールアミン 9.2 g を氷冷しながら滴下し、混合物を氷冷しながら 1 時間攪拌した。この残液を吸引濾別し、濃塩酸 100 ml 中に懸濁させ、そして懸濁液を還流下に 1 時間加熱し、冷却し、アンモニアでアルカリ性にし、再び吸引濾過した。この残液を濃塩酸に溶解し、溶液を再びアンモニアでアルカリ性にし、沈澱を吸引濾別し、乾燥した。この残液を、塩化メチレン/メタノール=50:1 を用いるシリカゲルでのクロマトグラ



塩化メチレン 20 ml 中 N-シクロヘキシルアミノ-1-メチル-エタノール 5.2 g の溶液を、塩化メチレン 100 ml 中ビス(4-イソチオシアナトフェニル)スルフィド 10 g の混合物に氷冷しながら滴下し、混合物を 0~5 °C で 1 時間攪拌し、吸引濾過した。この残液を濃塩酸 150 ml 中に懸濁させ、そして懸濁液を還流下に 1 時間加熱した。次いで冷却後生成物をアンモニアで沈澱させ、残液を再び濃塩酸中に入れ、混合物を再びアンモニアでアルカリ性にした。沈澱を吸引濾別し、乾燥した。この残液を、塩化メチレン/メタノール=50:1 を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーに供した。

収率： 理論量の 2 %

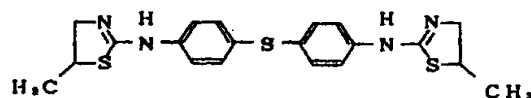
フィーに供した。

収率： 理論量の 6 %

融点： 143~145 °C

実施例 22

ビス[4-(5-メチル-Δ<sup>2</sup>-チアゾリン-2-イル)アミノフェニル]スルフィド



ビス(4-イソチオシアナトフェニル)スルフィド 10 g (0.033 モル) を塩化メチレン 100 ml に溶解し、溶液を 0~5 °C に冷却し、アミノ-2-ヒドロキシプロパン 5.0 g (0.066 モル) を徐々に添加した。次いでこの混合物を 0~5 °C で凡そ更に 1 時間攪拌し、真空下に蒸発乾燥し、そして残液を濃塩酸に懸濁させた。この懸濁液を還流下に 1 時間加熱し、透明な溶液がゆっくり生成した。冷却後濃アンモニア溶液を攪拌しながら注意深く添加することにより

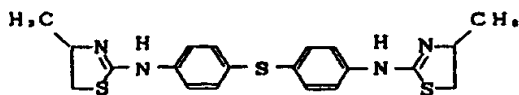
生成物を沈殿させた；必要ならば、塩酸／アンモニアで沈殿させた。

収量： 1.2g (理論量の8.7%)

融点： 192℃ (分解)

#### 実施例 23

ビス〔4-(4-メチル- $\Delta^2$ -チアゾリン-2-イル)アミノフェニル〕スルフィド



ビス(4-イソチオシアナトフェニル)スルフィド10g(0.033モル)を塩化メチレン100mlに溶解し、この溶液を0〜5℃まで冷却し、そして2-アミノ-1-ヒドロキシアロパン5.0g=5.2ml(0.066モル)を滴下した。続いて混合物を凡そ更に1時間0〜5℃で攪拌し、真空下に蒸発乾固し、残渣を濃塩酸中に懸濁させた。この懸濁液を還流下に1時間加熱した。透明な溶液がゆっくり生成した。冷却後、生成物

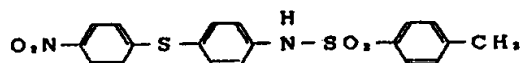
を攪拌しながら濃アンモニア溶液を注意深く添加して沈殿させた；必要ならば塩酸／アンモニアで沈殿させた。

収量： 5.6g (理論量の96.6%)

融点： 172℃ (分解)

#### 実施例 45

4-トシルアミノ-4'-ニトロジフェニルスルフィド



4-アミノ-4'-ニトロジフェニルスルフィド25.1g(0.1モル)をジオキサン1500ml中に溶解し、ヒリジン8ml(0.1モル)を添加した。この溶液にジオキサン200ml中塩化トシル19.4g(0.1モル)を滴下した。この納果温度は12℃まで低下した。混合物を還流下に夜通し暖めた。冷却後、真空下に蒸発乾固し、混合物を2N水酸化ナトリウム溶液で2回洗浄した。中性になるまで洗浄し且つ乾燥した後、溶液

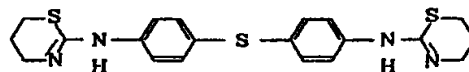
を攪拌しながら濃アンモニア溶液を注意深く添加して沈殿させた；必要ならば塩酸／アンモニアで沈殿させた。

収量： 1.6g (理論量の11.7%)

融点： 180℃

#### 実施例 24

ビス〔4-(5,6-ジヒドロ-1,3-チアジン-2-イル)アミノフェニル〕スルフィド



ビス(4-イソチオシアナトフェニル)スルフィド4.2g(0.014モル)を塩化メチレン50mlに溶解し、溶液を0〜5℃まで冷却し、1-アミノ-3-ヒドロキシアロパン2.1g=2.2ml(0.028モル)を滴々に添加した。次いでこの混合物を0〜5℃で凡そ更に1時間攪拌し、真空下に蒸発乾固し、残渣を濃塩酸中に懸濁させた。この懸濁液を還流下に1時間加熱した。透明な溶液がゆっくり生成した。冷却後、生成物

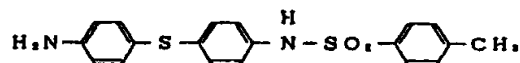
を真空下に留去し、残渣をジエチルエーテルと共に攪拌した。

収率： 20.5g (理論量の51.5%)

融点： 324℃ (分解)

#### 実施例 26

4-トシルアミノ-4'-アミノジフェニルスルフィド



4-トシルアミノ-4'-ニトロジフェニルスルフィド18g(0.045モル)をメタノール200mlに溶解し、5%ラネーニッケル懸濁液50mlを添加し、温度を35℃まで暖めた。ヒドラジン水和物5.6g(0.112モル)を注意深く添加(N<sub>2</sub>が発生)した後、還元を行った。この混合物を更に130分間35℃で反応させ続け、不溶物質を濾別した。母液を真空下に蒸発させた後、残渣を水中に懸濁させ、懸濁液を塩化メチレンで抽出した。回転蒸発機での乾燥及び蒸発

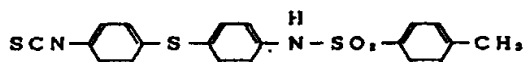
により生成物を得た。

収量： 12.5g (理論量の79.5%)

融点： 135℃

#### 実施例 27

4-トシルアミノ-4'-イソチオシアナトジフェニルスルフィド



チオホスゲン2.5ml(0.031モル)をジ  
オキサン100ml中に溶解し、溶液を0~5℃ま  
で冷却し、そしてジオキサン400mlに溶解した  
4-トシルアミノ-4'-アミノジフェニルスル  
フィド10g(0.027モル)をゆっくりと滴  
下した。次いでピリジン6.2g≡8.5ml  
(0.062モル)を添加し、残液を攪拌しなが  
ら更に3時間5~10℃で反応させた。この反応  
溶液をシリカゲルを通して濾過し、少量になる  
まで蒸発させ、残液をカラムクロマトグラフィー  
で分離した(シリカゲル60、移動相として塩化

の希製物を得た。

収量： 250mg

融点： 148℃

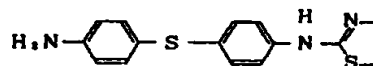
メチレン：メタノール=100:1)。4,4'-  
ジイソチオシアナトジフェニルスルフィド1.0g  
の他に、所望の生成物を得た。

収量： 5.7g (理論量の51.4%)

融点： 183℃(分解)

#### 実施例 28

4-(Δ<sup>2</sup>-チアゾリン-2-イル)アミノ-4'-  
アミノフェニルスルフィド



4-トシルアミノ-4'-イソチオシアナトジ  
フェニルスルフィド2.8g(0.0068モル)  
を塩化メチレン50mlに溶解し、溶液を0~5℃  
まで冷却し、そしてエタノールアミン0.4g≡  
0.4ml(0.061モル)を攪拌しながら滴下  
した。この混合物を更に1時間室温で反応させ続  
け、真空下に蒸発乾固し、残渣を濃塩酸中に懸濁  
させた。約1時間還流させた後、油状相と水性相  
を得た。分離後、水性相をアルカリ性にし、無色

#### 実施例 29

4-(Δ<sup>2</sup>-チアゾリン-2-イル)アミノ-4'-トシル  
アミノジフェニルスルフィド



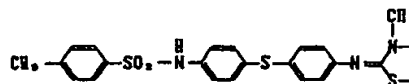
分離した4'-(Δ<sup>2</sup>-チアゾリン-2-イル)アミノ-  
4'-アミノジフェニルスルフィド(実施例28)の  
油をメタノール中に入れ、混合物を攪拌しながら  
アンモニア溶液でアルカリ性にした。沈殿した生  
成物を塩化メチレン中に入れ、混合物を水洗し、  
乾燥し、そして真空下に蒸発乾固した。

収量：2.2g(理論量の65.7%)

融点：>220℃(分解)

#### 実施例 30

4-(3-ノチル-チアゾリン-2-イル)イミノ-  
4'-トシルアミノジフェニルスルフィド



4-トシルアミノ-4'-イソチオシアナトジフェ



ニルスルフィド(実施例27)2.8g(0.0068モル)を塩化ノチレン50mlに溶解し、この溶液を0~5℃まで冷却し、N-ノチルエタノールアミン0.5g=0.55ml(0.0068モル)を滴下した。この混合物を更に1時間室温で反応させ続け、次いで分離した沈殿を吸引ろ別した。依然残った生成物を濃塩酸50ml中に懸濁させ、懸濁液を1時間室温下に加熱した。分離した黄色の油を水性相から分離し、ノタノール中に入れ、そして混合物を攪拌しながらアンモニア溶液でアルカリ性にした。この混合物を真空下に蒸発乾固し、残渣を塩化ノチレン中に入れ、混合物を水洗し、塩化ノチレン相を乾燥し、蒸発乾固した。

収量:1.8g(理論量の56.5%)

融点:>220℃(分解)

#### 実施例 31

4,4'-(3,3'-ジアセチルチアゾリン-2-イル)ジアミノ-ジフェニルスルフィド

融点:120~122℃

#### 方法の炭様B

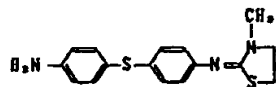
ビス-[4-(Δ<sup>2</sup>-チアゾリン-2-イル)-アミノフェニル]スルフィド(実施例2)3.0g(0.0077モル)を新しい無水酢酸100mlに溶解し、この溶液を室温で24時間攪拌し、水水約300ml上に注いだ。この混合物を塩化ノチレンで3回抽出し、水洗し、有機相を乾燥し、そして蒸発乾固した。

収量:2.0g(理論量の54.8%)

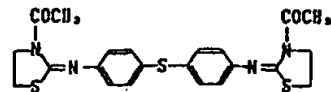
融点:120~122℃

#### 実施例 32

4-(3-ノチルチアゾリン-2-イル)イミノ-4'-アミノ-ジフェニルスルフィド



4-(3-ノチルチアゾリン-2-イル)-イミノ-4'-トシルアミノジフェニルスルフィド(実施例30)の黄色の油を除いた水性相を水性アンモ



#### 方法の炭様A:

ビス[4-(Δ<sup>2</sup>-チアゾリン-2-イル)-アミノフェニル]スルフィド(実施例2)5.0g(0.0077モル)を乾燥ジノチルホルムアミド50mlに溶解し、水素化ナリウム0.46g(0.0152モル)を添加した。この混合物を超音波浴中で1時間反応させた後、新しく蒸留した塩化アセチル1.2g=1ml(0.015モル)を室温で滴下し、混合物を更に1時間反応させ続けた。次いで反応混合物を真空下に蒸発乾固させ、残渣を塩化ノチレン中に懸濁し、そして懸濁液を2回水洗した。有機相を回転蒸発機で乾燥することにより黄色の油を得た。これはモノ及びジアセチル化出発物質を含有した。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル60、塩化ノチレン:ノタノール=100:1)での分離により所望のジアセチル生成物を得た。

収量:1.5g(理論量の41%)

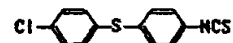
アでアルカリ性にした。この時所望のアミンが沈殿した。

収量:0.18g(理論量の9.4%)

融点:131~133℃

#### 実施例 33

4-クロル-4'-イソチオシアナトジフェニルスルフィド



チオホスゲン4.2ml(0.054モル)を塩化ノチレン中に入れ、水200mlの層を混合物の下に導入し、そして混合物を0~5℃まで冷却した。次いで塩化ノチレン200ml中4-クロル-4'-アミノジフェニルスルフィド12.8g(0.054モル)及び水50ml中NaOH4.32gを濃く攪拌しながら添加した。

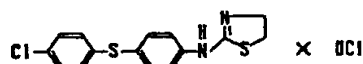
次いで混合物を更に2時間5℃で反応させ続けた。次いで有機相を分離し、乾燥し、真空下に蒸発乾固した。この残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル60、シクロヘキサン)で分離した。

収量: 14.5 g (理論量の98%)

IR (CHCl<sub>3</sub>): 2020 cm<sup>-1</sup> に NCS 帯

#### 実施例 34

4-(Δ<sup>2</sup>-チアゾリジン-2-イル)アミノ-4'-クロ  
ル-ジフェニルスルフィド塩酸塩

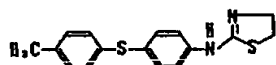


4-クロル-4'-イソチオシアナトジフェニルス  
ルフィド 5.0 g (0.018 モル) を塩化メチレン  
100 ml に溶解し、この溶液を 0~5℃ まで冷却  
し、エタノールアミン 1.1 g = 1.1 ml (0.01  
8 モル) を滴下した。続いてこの混合物を 30 分  
間攪拌し、沈殿したチオ尿素を分離し、溜った生  
成物を濃塩酸中に懸濁させた。懸濁液を還流下  
に 1 時間加熱した後、油を分離した。しばらくの間、  
油から塩酸塩が晶出した。

収量: 4.4 g (理論量の77.8%)

融点: 162℃ (分解)

#### 実施例 35



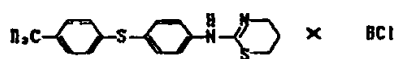
4-メチル-4'-イソチオシアナトジフェニルス  
ルフィド 18.0 g (0.07 モル) を塩化メチレン  
250 ml に溶解し、この溶液を 5℃ まで冷却し、  
そしてエタノールアミン 4.3 g = 4.5 ml を攪拌  
しながら添加した。30 分間反応させ続けた後、  
チオ尿素を吸引ろ別し、濃塩酸中に懸濁させ、そ  
して懸濁液を還流下に 1 時間加熱した。分離した  
油をメタノール中に入れ、所望の生成物をアンモ  
ニアで沈殿させた。

収量: 8.1 g (理論量の38.6%)

融点: 115℃

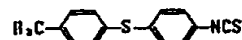
#### 実施例 37

4-(5,6-ジヒドロ-チアジン-2-イル)アミノ-  
4'-メチル-ジフェニルスルフィド塩酸塩



4-メチル-4'-イソチオシアナトジフェニルス

ルフィド  
4-メチル-4'-イソチオシアナトジフェニルス  
ルフィド



チオホスゲン 33.8 g = 22.4 ml (0.3 ml) を  
塩化メチレン 100 ml 中に入れ、この混合物の下  
に水 400 ml の層を導入し、そして塩化メチレン  
300 ml 中 4-アミノ-4'-メチルジフェニルス  
ルフィド 0.15 g (0.3 モル) を微しく攪拌しな  
がら添加した。この混合物を 1 時間反応させ続け、  
有機相を分離し、乾燥し、そして真空下に蒸発乾  
固した。この残渣をカラムクロマトグラフィー(シ  
リカゲル 60、シクロヘキサン)によって分離し  
た。

収量: 58.6 g (理論量の76%)

#### 実施例 36

4-(Δ<sup>2</sup>-チアゾリジン-2-イル)アミノ-4'-メチ  
ル-ジフェニルスルフィド

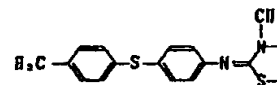
ルフィド (実施例 35) 18.0 g (0.07 モル) を  
塩化メチレン 250 ml 中に溶解し、この溶液を 0  
~5℃ に冷却し、そして 3-アミノプロパノール  
5.3 g = 5.3 ml を滴下した。続いてこの混合物  
を 30 分間攪拌し、チオ尿素をろ別し、濃塩酸と  
共に沸とうさせることにより塩化させた。分離し  
た油をメタノール中に入れ、所望の生成物をアン  
モニアで沈殿させた。

収量: 21.3 g (理論量の97%)

融点: 85~87℃

#### 実施例 38

4-メチル-4'-(3-メチルチアゾリジン-2-イル)  
イミノ-ジフェニルスルフィド



4-メチル-4'-イソチオシアナトジフェニルス  
ルフィド (実施例 35) 18.0 g (0.07 モル) を  
塩化メチレン 250 ml に溶解し、この溶液を 0~  
5℃ まで冷却し、そして N-メチルエタノールア

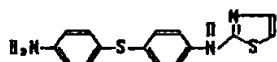
ミン 5.3g = 5.5ml を滴下した。この混合物を 30 分間反応させ続け、チオ尿素を析出し、そして塩化酸と共に沸とうさせることにより塩化させた。沈降した油をメタノール中に入れ、所望の生成物をアンモニアで沈降させた。

収量: 18.3g (理論量の 83.3%)

融点: 59-61℃

#### 実施例 39

4-アミノ-4'-チアゾル-2-イル-アミノ-ジフェニルスルフィド



4-ニトロ-4'-チアゾル-2-イル-アミノジフェニルスルフィド (実施例 48) 4.0g (0.012 モル) 及びヒドラジン水和物 1.5g (0.03 モル) をメタノール/テトラヒドロフラン (1:1) 50 ml に溶解し、そしてメタノール中ラネーニッケルを攪拌しながら室温で一部ずつ添加した。反応混合物は徐々に暗くなり、気体を発生させた。次い

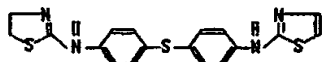
ら室温で滴下し、この混合物を更に 2 時間攪拌した。暗赤色の有機層を分離し、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60、塩化メチレン:シクロヘキサン = 1:1) に供した。

収量: 3.2g (理論量の 93.6%)

融点: 134℃

#### 実施例 41

4-(Δ<sup>2</sup>-チアゾリン-2-イル)-アミノ-4'-チアゾル-2-イル-アミノ-ジフェニルスルフィド



実施例 40 からのイソシアネート 3.2g (0.094 モル) を塩化メチレン 50 ml に溶解し、そしてエタノールアミン 0.6g = 0.6ml (0.0094 モル) を滴下した。ジスルフィドの赤色の急速に消えた。この混合物を蒸発乾固し、残物を塩化酸中に懸濁させ、そして懸濁液を還流下に 1 時間加熱した。反応混合物を水で希釈し、最終生成物を 2N 水酸化ナトリウム溶液で沈降させた。次い

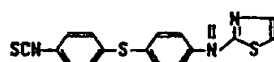
でこの混合物を 3 時間還流下に暖め、不溶性の物質を析出し、析出物を真空下に蒸発乾固し、そして残物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60、塩化メチレン:テトラヒドロフラン = 1:1) によって分離した。

収量: 3.3g (理論量の 92%)

融点: 119℃

#### 実施例 40

4-イソチオシアネート-4'-チアゾル-2-イル-アミノ-ジフェニルスルフィド



チオホスゲン 1.3g (0.01 モル) を塩化メチレン 10 ml に溶解し、この混合物の下に水 20 ml の層を導入し、そして塩化メチレン/テトラヒドロフラン (1:1) 50 ml 中 4-アミノ-4'-チアゾル-2-イル-アミノ-ジフェニルスルフィド (実施例 39) 3.0g (0.01 モル) を滴下した。次いで 2N 水酸化ナトリウム溶液 10 ml を激しく攪拌しながら

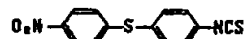
で生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60、水酢酸/メタノール/塩化メチレン = 10/5/85) によって分離した。

収量: 2.2g (理論量の 61%)

融点: 182℃

#### 実施例 42

4-ニトロ-4'-イソチオシアネートジフェニルスルフィド



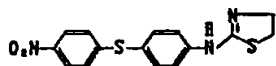
チオホスゲン 12g = 7.9ml (0.1 モル) を塩化メチレン 100 ml に溶解し、この混合物の下に水 200 ml の層を導入し、そして塩化メチレン 250 ml 中 4-アミノ-4'-ニトロ-ジフェニルスルフィド 24.6g (0.1 モル) の溶液及び水 50 ml 中 NaOH 8g (0.2 モル) を激しく攪拌しながら 0-5 で添加した。この混合物を更に 2 時間 0-5℃ で反応させ続け、有機相を分離し、蒸発乾固し、そして残物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60、シクロヘキサン) に供した。

収量: 28.1g (理論量 99.6%)

融点: 109℃

#### 実施例 43

4-ニトロ-4'-(Δ<sup>2</sup>-チアゾリン-2-イル)アミノ-ジフェニルスルフィド



上記イソチオシアネート(実施例42)28g(0.1モル)を塩化ノチレン300mlに溶解し、溶液を0~5℃に冷却し、そしてエタノールアミン5.9ml(0.1モル)を滴下した。更に1時間攪拌した後、チオ尿素を吸引伊別し、この残渣を濃硫酸中に懸濁させ、そしてこの懸濁液を室温下に1時間加熱した。分離した油をメタノール中に入れ、生成物をアンモニアで沈澱させた。

収量: 28g (理論量の84.6%)

融点: 178℃

#### 実施例 44

4-ニトロ-4'-(3-トリフルオルメチルフェニル)



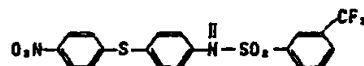
実施例44からのニトロ化合物24.4g(0.054モル)をメタノール300mlに溶解し、ヒドラジン水和物6.7g=6.5ml(0.135モル)及び徐々に5%ラネーニッケル懸濁液25mlを添加し、そして混合物を室温下に暖めた。次いで混合物を、N₂が発生しなくなるまで更に30分間反応させ続けた。不溶性の物質を伊別した後、伊別を真空下に懸濁乾燥し、残渣を塩化ノチレン中に入れた。この混合物を2回洗浄し、そして塩酸で抽出した。水酸化ナトリウム溶液でアルカリ性にした後、混合物を塩化ノチレンで抽出し、抽出物をNa₂SO₄で乾燥し、そして真空下に蒸発乾燥した。この残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル60、塩化ノチレン)に供した。

収量: 6.3g (理論量の27.5%)

融点: 133℃

#### 実施例 46

スルホンアミノジフェニルスルフィド



4-アミノ-4'-(3-トリフルオルメチルフェニル)25.1g(0.1モル)をジオキサン1500mlに溶解し、ヒリジン8ml(0.1モル)を添加し、そして3-トリフルオルメチルベンゼンスルホンクロライド24.5g(0.1モル)を攪拌しながら滴下した。この混合物を室温で48時間反応させ続け、真空下に蒸発乾燥し、残渣を酢酸エチル中に入れ、この混合物を中性になるまで水洗し、乾燥し、そして溶媒を留去した。

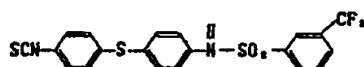
収量: 24.5g (理論量の54%)

融点: 113℃

#### 実施例 45

4-アミノ-4'-(3-トリフルオルメチルフェニル)スルホンアミノジフェニルスルフィド

4-イソチオシアナト-4'-(3-トリフルオルメチルフェニル)スルホンアミノジフェニルスルフィド



チオホスゲン1.59g=1.1ml(0.018モル)を塩化ノチレン50mlに溶解し、この混合物を下に水20mlの層を導入し、そして混合物を0~5℃に冷却した。塩化ノチレン100ml中実施例45からのアミン5.7g(0.018モル)を攪拌しながら滴下した。30分間反応させ続けた後、有機相を分離し、乾燥し、真空下に蒸発乾燥した。次いでカラムクロマトグラフィー(シリカゲル60、塩化ノチレン)による分離を行った。

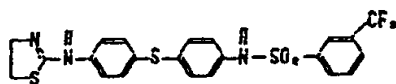
収量: 5.2g (理論量の85.5%)

融点: 93℃

#### 実施例 47

4-(Δ<sup>2</sup>-チアゾリン-2-イル)アミノ-4'-(3-トリ

リフルオルメチルフェニル)-スルホニルアミノ-  
ジフェニルスルフィド

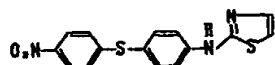


実施例 46 からのイソチオシアネート 5.2g (0.011 モル) を塩化ノチレン 100ml に溶解し、エタノールアミン 0.08g (0.08ml) (0.011 モル) を攪拌しながら 0~5℃ で添加した。この混合物を 30 分間攪拌させ続け、チオ尿素を析出し、これを濃硫酸中に懸濁させ、そして懸濁液を沸点で 1 時間加熱した。次いで油を水性相から分離し、チアゾリンをアンモニアで沈殿させた。収量: 5.1g (理論量の 91.1%)

融点: 182℃

#### 実施例 48

N-[4-(4-ニトロフェニルチオ)フェニル]チオ尿素



実施例 48 からのチオ尿素 6.1g (0.002 モル) を水 20ml 中に懸濁させ、そして 1-クロルジエチルエーテル (純度 85%) 5.8g (5ml) (0.04 モル) を添加した。この結果透明な溶液が生成し、穏やかに暖くなった。この溶液を更に 1 時間 80℃ に加熱し、そして次いで冷却し、NaHCO<sub>3</sub> 溶液で中和した。分離した沈澱を吸引濾別し、乾燥した。

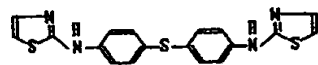
収量: 4.7g (理論量の 72%)

融点: 159℃

次の化合物は実施例 49 と同様にして製造した:

#### 実施例 50

ビス[4,4'-(ビスチアゾル-2-イル)アミノ]ジフェニルスルフィド



収量: 理論量の 70% [(H<sub>2</sub>N-CN-H-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S



4-ニトロ-4'-アミノジフェニルスルフィド 4.6g (0.1 モル) を塩化ノチレン 150ml に溶解し、この混合物の下に水 100ml の層を導入し、そして塩化ノチレン 50ml 中チオホスゲン 12.7g (8.4ml) (0.11 モル) を激しく攪拌しながら添加した。2N 水酸化ナトリウム溶液 50ml を滴下した。この結果穏やかに暖くなった (30~35℃)。この混合物を室温で 3 時間攪拌した後、有機相を分離し、25% アンモニア溶液を添加した。この反応混合物を夜通し攪拌し、残渣を分離した。

収量: 25.1g (理論量の 85%)

融点: 149℃

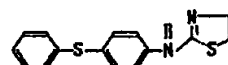
#### 実施例 49

4-ニトロ-4'-チアゾル-2-イル-アミノ-ジフェニルスルフィド

基準]

#### 実施例 51

4-(チアゾル-2-イル)アミノ-ジフェニルスルフィド

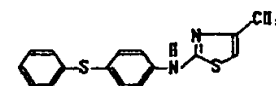


収率: 理論量の 71% (H<sub>2</sub>C<sub>4</sub>-S-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-NHC(SNH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> 基準)

融点: 128℃

#### 実施例 52

4-(4-メチルチアゾル-2-イル)アミノ-ジフェニルスルフィド



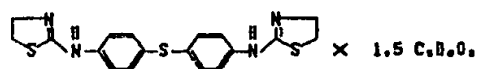
収率: 理論量の 64% (H<sub>2</sub>C<sub>4</sub>-S-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-NHC(SNH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> 基準)

融点: 112℃

次の化合物を実施例 3 と同様にして製造した:

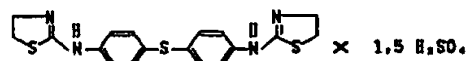
**実施例 5.3**

ビス[4-(Δ<sup>1</sup>-チアゾリン-2-イル)アミノフェニル]スルフィド硫酸塩



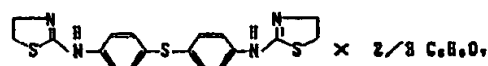
**実施例 5.4**

ビス[4-(Δ<sup>1</sup>-チアゾリン-2-イル)アミノフェニル]スルフィド硫酸塩



**実施例 5.5**

ビス[4-(Δ<sup>1</sup>-チアゾリン-2-イル)アミノフェニル]スルフィドクエン酸塩



**使用例**

本発明による物質の生理学的作用を次の方法により決定した:

ボーグート(Borget)ら、プロク・ナトル・アカド・サイ(Proc. Natl. Acad. Sci.)USA、76、215(1982)の方法に従い、ラットにおけるPNNのリボキシゲナーゼの尺度として、Caイオノマーでの刺激後に生成するロイコトリエンB<sub>4</sub>(LTB<sub>4</sub>)を逆相HPLCで決定した。例えばこの試験により次の化合物に対して決定したIC<sub>50</sub>値を第1表に示す。

第1表

実施例番号	IC <sub>50</sub> 値[μg/ml]
2	1.35 . 10 <sup>-7</sup>
3	3.0 . 10 <sup>-7</sup>
4	2.7 . 10 <sup>-7</sup>
10	7.5 . 10 <sup>-8</sup>
12	2.8 . 10 <sup>-8</sup>
17	1.1 . 10 <sup>-7</sup>
22	5.1 . 10 <sup>-8</sup>
29	6.6 . 10 <sup>-8</sup>

第1頁の続き

⑥Int.Cl.<sup>1</sup>

A 61 K 31/425

識別記号

ABG  
ABN  
ACB  
ACD  
ACX  
ADA  
AED

庁内整理番号

C 07 D 277/42

277/44

279/06

// C 12 N 9/99

7330-4C

7330-4C

7330-4C

7421-4B

優先権主張

②1986年9月20日③西ドイツ(DE)④P3632042.0

⑦発明者

クリスチャン・コール  
スドルファー

ドイツ連邦共和国デー5042エルフシユタット・フランツ  
シユトリツクーシユトラーセ 16

⑦発明者

ベルンハルト・ベルス  
ター

ドイツ連邦共和国デー5205ザンクトアウグスティン1・ブ  
ライスウーファー 6アー